

# Bezpieczeństwo stosowania produktów pochodzenia naturalnego w Europie i Ameryce Północnej

Badanie ankietowe dotyczące stosowania  
produktów pochodzenia naturalnego w Polsce

---

**Michał Różański**

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor

**Dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel**

Warszawa 2012

*Składam serdeczne podziękowania promotor mojej pracy  
Pani dr hab. n. med. Dagmarze Mirowskiej-Guzel  
za poświęcony czas, cierpliwość i nieocenioną pomoc*

*Dziękuję również  
Panu Prof. dr hab. n. med. Andrzejowi Członkowskiemu  
za życzliwość i wsparcie naukowe*

*Serdeczne podziękowania składam  
Pani dr hab. n. med. Ewie Widy-Tyszkiewicz  
za fachową pomoc i motywację*

*Podziękowania  
dla Wydawnictwa Medical Tribune Polska  
Organizatora I Kongresu Farmakoterapia,  
Akademia po Dyplomie (5 – 6 listopada 2010 roku)*

*Serdeczne podziękowania  
dla osób które zdecydowały się na udział w badaniu ankietowym  
a szczególnie dla Kierowników Klinik, w których prowadzono badanie:*

*Prof. dr hab. n. med. Anny Członkowskiej  
Kierownika II Kliniki Neurologicznej  
Instytutu Psychiatrii i Neurologii*

*Prof. dr hab. n. med. Urszuli Fiszer  
Kierownika Kliniki Neurologii i Epileptologii  
Szpitala Klinicznego im. prof. W. Orłowskiego CMKP*

*Prof. dr hab. n. med. Ireneusza W. Krasnodębskiego  
Kierownika Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej  
Centralnego Szpitala Klinicznego*

*Prof. dr hab. n. med. Macieja Skórskiego  
Kierownika Kliniki Chirurgii Ogólnej i Chorób Klatki Piersiowej  
Centralnego Szpitala Klinicznego*

*Prof. dr hab. n. med. Jerzego Szaflika  
Kierownika Kliniki Okulistyki  
Klinicznego Szpitala Okulistycznego*

## **Słownik użytych skrótów**

AA (aristolochic acid) – kwas arystolochowy

AAN (aristolochic acid nephropathy) – nefropatia arystolochowa

ADRs (Adverse Drug Reactions) – działanie niepożądane

AIDS (Acquired immune deficiency syndrome / acquired immunodeficiency syndrome)  
– zespół nabytego niedoboru odporności

BTR (Botanical Review Team) – Zespół oceny dokumentacji produktów pochodzenia roślinnego

CAM (Complementary and Alternative Medicine) - medycyna komplementarna i alternatywna

CAT (Committee for Advanced Therapies) – Komitet ds. Zaawansowanych Terapii

CDER (Centre for Drug Evaluation and Research) – Centrum badania i rozwoju produktów leczniczych

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi

ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego)

COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – Komitet ds. Produktów Sierocych

CTD (Common Technical Document) – Wspólny dokument techniczny

CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) – Komitet ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych

DG ORGAM (Organisational Matters Drafting Group) – grupa robocza ds. organizacyjnych

DG Q (Quality Drafting Group) – grupa robocza ds. jakości

DSHEA (Dietary Supplement Health and Education Act) – prawo dotyczące suplementów diety

EBM (Evidence Based Medicine) - medycyna oparta na dowodach naukowych

EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines) – Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Leków

EFSA (European Food Safety Authority) – Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności

EFTA (European Free Trade Association) – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu

EMA (European Medicines Agency) – Europejska Agencja ds. Leków

ETS (Europejski Trybunał Sprawiedliwości)

EU (European Union) – Unia Europejska

FDA (Food and Drug Administration) - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FDC Act (Federal Food, Drug and Cosmetic Act.) – Ustawa federalna ds. żywności, leków i kosmetyków

GIS (Główny Inspektor Sanitarny)

GMP (Good Manufacturing Practice) - dobra praktyka wytwarzania

HIV (Human Immunodeficiency Virus) – Ludzki Wirus Niedoboru Odporności

HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) – Komitet ds. Produktów Leczniczych Roślinnych

HMPWP (Herbal Medicinal Products Working Party) – Grupa Robocza ds. Produktów Leczniczych Roślinnych

HVOD / VOD (hepatic venoocclusive disease) - Choroba zarostowa żył wątrobowych

IARC (International Agency for Research on Cancer) - Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem

ICH (The International Conference on Harmonisation) - Międzynarodowa Konferencja w sprawie Harmonizacji

KE (Komisja Europejska)

MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) – Brytyjska Agencja ds. Produktów Leczniczych

MLWP (Working Party on Community Monographs and Community List ) – Grupa robocza ds. monografii i listy wspólnotowej

NDA (Panel on dietetic products, nutrition and allergies) – Zespół ds. produktów dietetycznych, żywienia oraz alergii

NHIS (National Health Interview Survey) – badanie ankietowe narodowego instytutu zdrowia

NHPD (Natural Health Products Directorate) – Departament ds. produktów leczniczych pochodzenia naturalnego

NHPs (Natural Health Products) – Produkty pochodzenia naturalnego

NTA (Notice to Applicants) – wytyczne dla wnioskodawców

NS (not significant) – nieistotne statystycznie

OND (Office of New Drugs) - Biuro ds. nowych leków

OTC (Over-the-counter drugs) – leki dostępne (wydawane) bez recepty

PA (pyrrolizidine alkaloids) – alkaloidy pirolizydynowe

PCWP (Patients and Consumers Working Party) – Grupa robocza ds. pacjentów i konsumentów

PDCO (Pediatric Committee) – Komitet Pediatriczny

PhEur (European Pharmacopoeia) – Farmakopea Europejska

POZ (podstawowa opieka zdrowotna)

PSUR (Periodic Safety Update Reports) – okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego

TCM (Traditional Chinese Medicine) – Tradycyjna Medycyna Chińska

THMP (Traditional Herbal Medicinal Product) – Tradycyjny Produkt Leczniczy Roślinny

TPD (Therapeutic Product Directorate) - Dyrekcja ds. Produktów Terapeutycznych

TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathies) - pasażowalne encefalopatie gąbczaste

USC (Code of Federal Regulation) – Kodeks Praw Federalnych

UE (Unia Europejska)

URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

USDA (*US Department of Agriculture*) – Departament rolnictwa Stanów Zjednoczonych

USP (United States Pharmacopeia) – Farmakopea Stanów Zjednoczonych

Ustawa o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Ustawa o bezpieczeństwie żywności i żywienia z dnia 25 sierpnia 2006 roku wraz z nowelizacjami)

Ustawa Prawo Farmaceutyczne (Ustawa Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 roku wraz z nowelizacjami)

WE (Wspólnota Europejska)

WEU (Well Establish Use) – Ugruntowane Zastosowanie Medyczne

WHO (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia.

## Spis treści

<b>I. WSTĘP .....</b>	<b>9</b>
I.1. Zagadnienia prawne i administracyjne związane ze stosowaniem produktów pochodzenia roślinnego w Europie .....	10
I.1.1. Kraje należące do Unii Europejskiej .....	11
I.1.2. Polska .....	15
I.2. Zagadnienia prawne i administracyjne związane ze stosowaniem produktów pochodzenia roślinnego w Ameryce Północnej .....	16
I.2.1. Stany Zjednoczone .....	16
I.2.2. Kanada .....	19
I.3. Organizacje międzynarodowe.....	21
I.3.1. Światowa Organizacja Zdrowia .....	21
I.3.2. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem.....	23
I.3.3. Międzynarodowa Konferencja w sprawie Harmonizacji.....	23
I.4. Badania określające bezpieczeństwo stosowania surowców roślinnych.....	24
I.5. Wybrane substancje i surowce roślinne wykazujące działanie toksyczne .....	26
I.5.1. Kwas arystolochowy (AA).....	29
I.5.3. Alkaloidy pirolizydynowe (PA) .....	36
I.6. Model oceny ryzyka związany ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego .....	41
I. 7. Monitorowanie działań niepożądanych surowców roślinnych.....	46
I.8. Interakcje surowców roślinnych z lekami .....	50
<b>II. Cele pracy .....</b>	<b>55</b>
<b>III. Materiały i metody.....</b>	<b>56</b>
<b>IV. Wyniki .....</b>	<b>66</b>
V.1. Lekarze.....	67
V.2. Studenci .....	78
V.3. Pacjenci.....	82
V.4. Wyniki porównania pomiędzy grupami badanymi .....	86
<b>V. Dyskusja .....</b>	<b>88</b>
<b>VI. Wnioski .....</b>	<b>104</b>
<b>VII. Streszczenie .....</b>	<b>105</b>
VII.1. Summary.....	108
<b>VIII. Piśmiennictwo .....</b>	<b>111</b>
VIII.1. Spis rycin .....	120
VIII.2. Spis tabel.....	121
VIII.3. Spis surowców roślinnych wymienionych w pracy.....	122

<b>IX. Załączniki .....</b>	<b>123</b>
-----------------------------	------------



## I. WSTĘP

Stosowanie produktów pochodzenia naturalnego jest powszechnie uważane za bezpieczne. Tego rodzaju podejście powoduje, że zagadnienia związane z bezpieczeństwem stosowania tej grupy produktów nie są tak dobrze udokumentowane jak, dla grupy leków syntetycznych.

Zagadnienia bezpieczeństwa dotyczące produktów pochodzenia naturalnego nie ograniczają się do kwestii związanych z toksycznością, należy nawet stwierdzić, że dane toksykologiczne są dla tej grupy produktów bardzo skąpe, natomiast dominującą kwestią są zagadnienia związane z powszechnym i samodzielnym stosowaniem tych preparatów przez pacjentów.

Produkty pochodzenia naturalnego obecne na rynkach Europy i Ameryki Północnej wchodzi w skład wielu leków i suplementów diety. Z uwagi na różnice w systemach prawnych, te same surowce są stosowane w jednych krajach jako produkty lecznicze, a w innych posiadają status żywności i są stosowane, jako suplementy diety. Surowce pochodzenia naturalnego posiadają status leków głównie w Europie, a jako żywność (suplementy diety) są stosowane na kontynencie północnoamerykańskim.

Powszechna obecność na rynku, w połączeniu z niewystarczającymi mechanizmami kontroli i nadzoru nad ich stosowaniem powoduje pojawienie się zagrożeń związanych z występowaniem interakcji z lekami oraz działaniami niepożądanymi.

Sytuację na polskim rynku najlepiej zobrazowało wykonane badanie ankietowe, które przedstawiło podejście lekarzy do tej kategorii produktów, wskazało na problemy związane z komunikacją lekarza z pacjentem oraz z oceną ryzyka. Jako grupy porównawcze zbadane zostały: grupa studentów uczelni medycznej oraz grupa pacjentów.

## **I.1. Zagadnienia prawne i administracyjne związane ze stosowaniem produktów pochodzenia roślinnego w Europie**

Zagadnienia prawne i administracyjne omówiono na podstawie aktów prawnych Unii Europejskiej (UE) oraz wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA). Nie omówiono szczegółowo poszczególnych krajów europejskich z uwagi na to, że jako członkowie UE zaimplementowały one do swojego prawodawstwa europejskie akty prawne oraz wykorzystują wytyczne Europejskiej Agencji Leków. Dodatkowo omówiono system administracyjno-prawny Polski, który w istotny sposób determinuje bezpieczeństwo stosowania leków i suplementów diety pochodzenia naturalnego.

Europejskie prawodawstwo w zakresie produktów pochodzenia naturalnego można podzielić na dwie grupy: akty prawne związane z produktami leczniczymi oraz akty prawne związane z żywnością. W obydwu tych obszarach prawa oraz na ich pograniczu znajdują się produkty pochodzenia naturalnego. Kwestie nieuregulowane przepisami prawa, najczęściej dotyczące pogranicza obydwu obszarów prawa reguluje swoimi wyrokami Europejski Trybunał Sprawiedliwości (ETS).

Podstawą prawodawstwa farmaceutycznego jest potrzeba zapewnienia obywatelom ochrony zdrowia, poprzez zapewnienie *bezpieczeństwa, skuteczności, terapeutycznego zastosowania, zbilansowania ryzyka i korzyści oraz jakości leczenia*.

Za prawodawstwo europejskie odpowiedzialne są trzy instytucje: Komisja Europejska, Rada Europy oraz Parlament Europejski.

W prawodawstwie europejskim możemy wyróżnić dwa podstawowe akty prawne: Dyrektywy (*European Union Directive*) oraz rozporządzenia (*European Union Regulation*).

Dyrektywy europejskie są prawem, które w określonym czasie, kraje członkowskie zobowiązane są wprowadzić do własnego systemu prawodawstwa, natomiast regulacje bez żadnych zmian obowiązują od chwili ich ogłoszenia we wszystkich krajach członkowskich.

Za standardy jakości leków w Europie odpowiada Farmakopea Europejska. Poza szczegółowymi normami jakości przetworów lub surowców roślinnych zawiera ona szereg ogólnych standardów dotyczących jakości, w tym jakości leków roślinnych, przykładowo zanieczyszczeń mikrobiologicznych (Tobin i Walsh 2008).

Należy jeszcze dodać, że leki w Europie określane są mianem „*Medicinal products*”, natomiast w Stanach Zjednoczonych funkcjonują pod nazwą „*Drugs*”.

W zakresie prawodawstwa europejskiego dotyczącego produktów leczniczych obowiązuje Dyrektywa 2001/83, znowelizowana później przez kolejne akty prawne. Dla leków roślinnych istotne jest włączenie do niej zapisów Dyrektywy UE Nr 2004/24 z dnia 31.03.2004, dotyczącej tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych.

Dyrektywa UE Nr 2004/24 wprowadziła procedurę rejestracji tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych. Równoległe z tą dyrektywą weszło w życie Rozporządzenie UE Nr 726/2004, które powołało Komitet ds. Produktów Leczniczych Roślinnych (HMPC) w ramach Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz określiło wymogi związane z nadzorem nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych.

Poprzednia Dyrektywa Europejska z 1965 roku powstała jako reakcja na ujawnione na początku lat sześćdziesiątych ubiegłego wieku poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem przeciwwymiotnego leku Talidomid® u kobiet w ciąży. Dyrektywa poprzez wprowadzenie ujednoczonych standardów regulujących rynek leków miała zagwarantować bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych.

Wprowadzenie leku na rynek koncentruje się na trzech podstawowych zagadnieniach: badania i rozwoju, wytwarzania oraz monitorowania rynku. Każdy z tych trzech elementów podlega ścisłej kontroli po to, by zapewnić właściwe bezpieczeństwo. W pracy omówiono zagadnienia związane przede wszystkim z monitorowaniem bezpieczeństwa leków już obecnych na rynku oraz związane z problemami interakcji mającymi znaczenie dla bezpieczeństwa.

### **I.1.1. Kraje należące do Unii Europejskiej**

Dla krajów należących do Unii Europejskiej Komisja Europejska (KE) jest organem zajmującym się tworzeniem prawa związanego z sektorem farmaceutycznym, w zakresie merytorycznym wspiera ją niezależny organ, którym jest Europejska Agencja Leków (EMA). Agencja została stworzona w 1995 roku głównie w celu prowadzenia

scentralizowanych procedur dopuszczenia leku na rynku europejskim (Regulacja Nr 2309/93). Obecnie zakres jej działalności został znacznie rozszerzony.

EMA jest niezależną jednostką UE, której celem jest ochrona i promocja zdrowia publicznego oraz zdrowia zwierząt, polegająca na ocenie i nadzorowaniu leków stosowanych u ludzi i zwierząt. W głównych zadaniach EMA można wyróżnić dopuszczanie leków w procedurze centralnej (łącznie dla wszystkich krajów UE), monitorowanie bezpieczeństwa stosowania leków oraz wydawanie opinii naukowych dla firm farmaceutycznych. EMA korzysta z zasobów naukowych 40 krajowych agencji znajdujących się w krajach UE oraz EFTA, skupiając 4 tysiące ekspertów.

EMA współpracuje z wieloma europejskimi i międzynarodowymi jednostkami: Farmakopeą Europejską (PhEur), Światową Organizacją Zdrowia (WHO) oraz Międzynarodową Organizacją w sprawie Harmonizacji (ICH).

W ramach EMA działa 6 komitetów naukowych: Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*), Komitet ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (*Committee for Medicinal Products for Veterinary Use - CVMP*), Komitet ds. Produktów Leczniczych Sierocych (*Committee for Orphan Medicinal Products - COMP*), Komitet ds. Produktów Leczniczych Roślinnych (*Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC*), Komitet Pediatryczny (*Pediatric Committee - PDCO*) oraz Komitet ds. Zaawansowanych Terapii (*Committee for Advanced Therapies - CAT*). Leki roślinne podlegają Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Roślinnych (*Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC*).

Komitet ds. Produktów Leczniczych Roślinnych powołany został we wrześniu 2004 roku, zastępując dotychczasową grupę ekspertów zajmujących się lekiem roślinnym (*CPMP Working Party on Herbal Medicinal Products- HMPWP*). Komitet został powołany na mocy Rozporządzenia UE Nr 726/2004 oraz Dyrektywy UE Nr 2004/24 wprowadzającej do prawa europejskiego procedurę rejestracji tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych. HMPC ma za zadanie integrować działania w obrębie państw UE, w zakresie stworzenia jednolitych kryteriów wprowadzania do obrotu produktów leczniczych roślinnych na wszystkich rynkach europejskich. HMPC odpowiada również za konsultacje naukowe dotyczące odpowiedzi na pytania kierowane do EMA i dotyczące leków roślinnych.

Kolejnym nie mniej istotnym zadaniem HMPC jest tworzenie projektów wpisów na listę substancji roślinnych stosowanych tradycyjnie (*Community list of herbal substances, preparations and combinations thereof for use in traditional herbal medicinal products*), które następnie są zatwierdzane przez Komisję Europejską oraz monografie surowców roślinnych (*Community herbal monographs*).

Jako pierwsze dwie monografie opublikowane zostały przez KE wpisy na listę dla dwóch odmian kopru włoskiego (Decyzja KE z 21 listopada 2008 roku): *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare* (gorzki owoc kopru) oraz *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung (słodki owoc kopru).

W załączniku 1. podano propozycje wpisów na wspólnotową listę surowców i przetworów roślinnych wraz z zalecanymi wskazaniem do stosowania. Wskazania do stosowania dla tego rodzaju tradycyjnie wykorzystywanych w lecznictwie surowców zostały dostosowane do kategorii leku tradycyjnego, który zgodnie z wymogami prawa jest samodzielnie stosowany przez pacjenta. Wskazania są jednakowe dla całego rynku UE, co również ma istotne znaczenie w poprawie bezpieczeństwa pacjenta leczącego się z wykorzystaniem produktów leczniczych roślinnych. Podobne wymogi dotyczą również surowców roślinnych stosowanych jako suplementy diety, dla których Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority - EFSA) zatwierdził oświadczenia zdrowotne. Stąd wystąpiła potrzeba współpracy tych dwóch komitetów, oraz potrzeba stworzenia wspólnej platformy, na której uzgadniane mogłyby być stanowiska dotyczące surowców roślinnych i ich bezpieczeństwa i skuteczności.

HMPC składa się z ekspertów w dziedzinie leku roślinnego z każdego kraju UE oraz EFTA. 5 dodatkowych członków HMPC powoływanych jest, jako eksperci w poszczególnych dziedzinach naukowych (farmakologii klinicznej, toksykologii itp.). W pracach HMPC uczestniczy obserwator z EDQM, czyli jednostki której podlega Farmakopea Europejska.

W ramach HMPC stworzono 3 grupy robocze do spraw: monografii i listy wspólnotowej (*Working Party on Community Monographs and Community List - MLWP*), organizacyjnych (*Organisational Matters Drafting Group - DG ORGAM*) oraz jakości (*Quality Drafting Group - DG Q*). Komitet ma swoich przedstawicieli również w grupie

roboczej ds. pacjentów i konsumentów (*Patients and Consumers Working Party - PCWP*). HMPC publikuje szereg wytycznych, które można podzielić na 3 główne kategorie: dokumenty na temat jakości leków, kliniczne dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności oraz dane przedkliniczne.

Z bezpieczeństwem stosowania leków pochodzenia naturalnego związane są dokumenty HMPC dotyczące monitorowania bezpieczeństwa (*Pharmacovigilance*). Dotychczas opublikowane dane z tego zakresu zebrano w załączniku 2.

Wiele z produktów zawierających substancje naturalne podlega różnej klasyfikacji, w zależności od swojego przeznaczenia i właściwości, jakie dla tej substancji określono. Są to tak zwane produkty z pogranicza. Mogą one być klasyfikowane jako leki lub żywność funkcjonalna (*health foods, functional foods*) lub suplementy diety (*dietary supplements*) (Tobin i Walsh, 2008). W ostatnim okresie część surowców roślinnych jest również stosowana w wyrobach medycznych (*medical device*).

Prawodawstwo europejskie w zakresie suplementów diety reguluje Dyrektywa UE Nr 2002/46, obowiązująca w całości od 1 sierpnia 2005 roku z późniejszymi nowelizacjami. Dyrektywa ta wprowadziła pojęcie suplementu diety, ujednoliciła kryteria oznakowania tego rodzaju środków spożywczych, oraz wprowadziła wymogi dotyczące witamin i minerałów stosowanych w suplementach diety. Dyrektywa nie ma zastosowania do produktów leczniczych. Jednocześnie w jej wstępie ustalono, że mają zostać określone w przyszłości przepisy dotyczące substancji odżywczych, innych niż witaminy i minerały, tj. przykładowo substancji roślinnych, wykazujących „*efekt odżywczy lub fizjologiczny*”, stosowanych, jako składniki suplementów diety. Oceną naukową suplementów diety i ich oświadczeń zdrowotnych zajmuje się Europejska Agencja ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA). W ramach EFSA opinie naukowe związane z substancjami stosowanymi w suplementach diety przygotowuje grupa robocza ds. produktów dietetycznych, żywienia i alergii (*Panel on dietetic products, nutrition and allergies - NDA*). Grupa ta zajmuje się również oceną oświadczeń zdrowotnych, jakie mogą być zamieszczane na oznakowaniu suplementów diety.

### **I.1.2. Polska**

Prawodawstwo Polskie oparte jest o ustawę Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 roku wraz z nowelizacjami, w części odpowiadającej produktom leczniczym, oraz o Ustawę o bezpieczeństwie żywności i żywienia, w części odpowiadającej za suplementy diety. Obydwa te akty prawne są oparte o odpowiednie Dyrektywy UE, gdyż każde państwo członkowskie, w tym Polska, jest zobowiązane do implementacji zapisów prawa wspólnotowego do prawodawstwa krajowego. Najważniejszą nowelizacją ustawy Prawo farmaceutyczne z punktu widzenia leków roślinnych było zaimplementowanie do niej w 2007 roku zapisów Dyrektywy UE Nr 2004/24.

Organem powołanym do oceny produktów leczniczych roślinnych jest Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Jednostka ta zajmuje się między innymi oceną produktów leczniczych roślinnych. Zgodnie z przepisami ustawy o bezpieczeństwie żywności i żywienia jest ona również jednostką powołaną do wydawania opinii w sprawie suplementów diety, które mogą spełniać wymogi produktu leczniczego.

Aktem prawnym regulującym obecność na rynku suplementów diety, w tym ich oznakowanie, jest Ustawa o bezpieczeństwie żywności i żywienia, implementująca zapisy prawa europejskiego w tym zakresie. W Polsce instytucją nadzorującą rynek żywności, w tym suplementów diety, jest Główny Inspektorat Sanitarny (GIS). Zgodnie z przyjętymi rozwiązaniami prawnymi zawartymi w Ustawie o bezpieczeństwie żywności i żywienia, zamiar wprowadzenia do obrotu suplementu diety jest zgłaszany do GIS na drodze notyfikacji. Żadna instytucja państwowa nie ocenia ani jakości ani bezpieczeństwa suplementów diety. Kwestia skuteczności nie jest w przypadku żywności brana pod uwagę, nie mniej jednak powinny zostać ocenione zaproponowane przez wytwórcę tzw. oświadczenia zdrowotne dotyczące suplementu diety. Jak dotychczas mechanizmy oceny oświadczeń zdrowotnych nie działają, dlatego wielu wytwórców decyduje się wprowadzić na rynek surowce roślinne w kategorii żywności, nadając im „wskazania” niejednokrotnie bardziej rozbudowane niż dla leków. Dlatego niezmiernie ważnym jest promowanie kategorii tradycyjnych produktów leczniczych

roślinnych, które dzięki odpowiednim standardom dokumentacji farmaceutycznej zapewnia jakość produktu, taką jak dla innych leków dostępnych na rynku.

## **I.2. Zagadnienia prawne i administracyjne związane ze stosowaniem produktów pochodzenia roślinnego w Ameryce Północnej**

Jako porównanie do systemu europejskiego dopuszczającego produkty pochodzenia naturalnego zarówno jako leki, jak i suplementy diety, wybrano Amerykę Północną, w której są one obecne na rynku głównie jako suplementy diety.

### **I.2.1. Stany Zjednoczone**

Prawodawstwo regulujące rynek leków w Stanach Zjednoczonych jest oparte na Ustawie federalnej ds. żywności, leków i kosmetyków (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act* - FDC Act). Również w przypadku tego aktu prawnego historycznie u jego podstaw leżała potrzeba zapewnienia bezpieczeństwa ludności, po wystąpieniu w okresie międzywojennym (1937 rok) masowego zatrucia u 107 osób związanego z lekiem „*Elixir sulfanilamide*” (FDA Consumer magazine June 1981).

Ustawa ta została opublikowana w Kodeksie Stanów Zjednoczonych (*Code of Federal Regulation*) w rozdziale 21 (Tobin i Walsh 2008; Rick 2009).

Z innych jednostek odpowiedzialnych za kontrolę rynku należy wymienić Departament rolnictwa Stanów Zjednoczonych (*US Department of Agriculture* - USDA) oraz Farmakopeę Stanów Zjednoczonych (*United States Pharmacopeia* –USP).

Oceną leków, żywności, wyrobów medycznych oraz kosmetyków zajmuje się Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*The Food and Drug Administration* - FDA), który podlega pod *Departament of Health and Human Services* (HSS). Agencja ta zajmuje się regulacją rynku, ustanawianiem rozporządzeń i wytycznych opartych o FDC Act, oceną i rejestracją leków i wyrobów medycznych, inspekcją wytwórców, oceną



oznakowania oraz uczestnictwem w międzynarodowym procesie harmonizacji rynku leków (Tobin i Walsh, 2008).

W Stanach Zjednoczonych leki roślinne określane są jako „*Botanical Drug Product*”. Kwalifikują się one do grupy produktów roślinnych „*Botanical Product*” lub „*Botanical*”. Poza lekami roślinnymi do kategorii tej zaliczają się inne produkty zawierające surowce pochodzenia naturalnego, glony, grzyby oraz połączenia tych składników. Produkty pochodzenia naturalnego mogą być zgodnie z przeznaczeniem stosowane, jako lek, żywność, wyrób medyczny lub kosmetyk. Leki roślinne mogą być m.in. w postaci roztworów (np. naparów), proszków, tabletek, kapsułek, nalewek stosowanych systemowo oraz postaci stosowanych miejscowo. (*Guidance for Industry Botanical Drug Products*)

Z kategorii leków pochodzenia naturalnego wyłączeniem objęto produkty uzyskane na drodze fermentacji, produkty wysoko oczyszczone lub zmodyfikowane chemicznie, alergeny, oraz szczepionki zawierające substancje pochodzenia roślinnego.

Składnikiem roślinnym („*Botanical Ingredient*”) jest składnik substancji roślinnej lub produktu pochodzący z surowca roślinnego („*Botanical Raw Material*”). Surowcem roślinnym jest natomiast świeża lub przetworzona (tzn. oczyszczona, zamrożona, wysuszona lub pocięta) część rośliny lub świeże lub przetworzone glony lub grzyby (*Guidance for Industry Botanical Drug Products*).

Leki roślinne dopuszczane są do obrotu na podstawie monografii leku dostępnego bez recepty (*over the counter* - OTC) lub na podstawie oceny wniosku o dopuszczenie do obrotu nowego leku (*new drug application* - NDA), na podstawie art. 505(b) *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (FDC Act) oraz 21 rozdziału Kodeksu Stanów Zjednoczonych (*Code of Federal Regulation* - USC) paragraf 355 (b). Leki roślinne mogą być również zgłoszone jako nowe leki (*Investigational new drug* - INDs), włączając w to leki obecnie dopuszczone jako żywność lub suplementy diety.

Wytyczne dopuszczają możliwość złożenia dokumentacji uproszczonej w zakresie danych przedklinicznych, dokumentacji chemicznej, procesu wytwarzania oraz kontroli dla dotychczas dopuszczonych na terenie Stanów Zjednoczonych suplementów diety, kosmetyków, dla których nie zgłoszono zastrzeżeń do bezpieczeństwa. Działanie to ma wspierać prowadzenie badań klinicznych produktów roślinnych będących już na rynku.

Agencja FDA podzielona jest na departamenty, z których głównymi jest Centrum badania i rozwoju produktów leczniczych (*Centre for Drug Evaluation and Research - CDER*). Pozostałe departamenty zajmują się: substancjami biologicznymi (*Centre for Biologicals Evaluation and Research*), produktami weterynaryjnymi (*Center for Veterinary Medicine*) oraz produktami promieniotwórczymi (*Center for Devices and Radiological Health*).

Departament oceniający leki CDER (informacje: [www.fda.gov/cder/index.html](http://www.fda.gov/cder/index.html)) stosuje podobne procedury dla leków roślinnych i dla leków syntetycznych. W procesie uczestniczą jednostki oceniającej leki syntetyczne, takie jak Biuro ds. nowych leków (OND- *Office of New Drugs*).

Proces oceny oraz komunikacji z producentem dla produktów pochodzenia naturalnego jest taki sam jak dla leków syntetycznych. W substancjach roślinnych specjalizuje się zespół oceny dokumentacji produktów pochodzenia roślinnego (BTR - *Botanical Review Team*) ([www.fda.gov/cder/Offices/ODE\\_V\\_BRT/default.htm](http://www.fda.gov/cder/Offices/ODE_V_BRT/default.htm)), który wspiera ocenę leków roślinnych, w szczególności, jeżeli są to nowe nie stosowane dotąd w lecznictwie leki roślinne (wspomaga oceny biura ds. nowych leków). Zespół ten wspiera również badaczy zajmujących się badaniami leków roślinnych.

Przepisy rejestracyjne dla leków roślinnych są w Stanach Zjednoczonych takie same jak dla wszystkich leków i określone w 21 CFR 312, 314, FDC Act. Właściwe zastosowanie przepisów prawa dla leków roślinnych ułatwić ma wytyczna opracowana dla wytwórców – „*Botanical Guidance*”. Określa ona specyficzne wymagania dotyczące dokumentacji przedklinicznej i klinicznej, w tym dotyczące wyników badań, które mogą być zastąpione danymi wynikającymi z doświadczenia stosowania substancji roślinnych u ludzi. Dokumentacja leków roślinnych musi jednakże obejmować wszystkie aspekty jakościowe leku, tak jak w przypadku innych produktów leczniczych. Leki roślinne w Stanach Zjednoczonych mogą mieć kategorię leku bez recepty (OTC) lub występować, jako leki wydawane „na receptę”. Zgodnie z przepisami, jeżeli dla obecnego na rynku diety suplementu diety przeprowadzone zostaną badania, wskazujące na jego właściwości lecznicze, wtedy będzie on rozpatrywany jako nowy lek.

### **I.2.2. Kanada**

W Kanadzie leki pochodzenia naturalnego są klasyfikowane, jako leki komplementarne (*Complementary Medicines*) lub jako tradycyjne produkty lecznicze i podlegają wymogom prawnym spisany w ustawie dot. żywności i leków (*Food and Drugs Act*) oraz w rozporządzeniach (*regulations*). Na kontynencie północnoamerykańskim produkty pochodzenia naturalnego, mają głównie kategorię suplementów diety. Rynek tych produktów stale ulega rozszerzeniu, gdyż już co najmniej 50% obywateli Kanady stosuje tego rodzaju środki pochodzenia naturalnego. Wszystkie leki znajdujące się na rynku kanadyjskim muszą być zatwierdzone przez agencję kanadyjską (*Health Canada*).

Agencja kanadyjska odpowiedzialna jest za opiekę zdrowotną nad obywatelami Kanady. W tym nadzoruje i usprawnia system opieki zdrowotnej, dba o zdrowie obywateli, uczestniczy w działaniach mających na celu profilaktykę chorób oraz promocję zdrowia. W ramach agencji działa kilka departamentów: departament ds. produktów terapeutycznych (*Therapeutic Products Directorate - TPD*), departament ds. produktów biologicznych i genetycznych (*Biologics and Genetic Therapies Directorate*) oraz departament ds. produktów leczniczych pochodzenia naturalnego (*Natural Health Products Directorate - NHPD*). Odrębny departament zajmuje się produktami dopuszczonymi do obrotu *Marked Health Products Directorate* (Rick 2009). Produkty lecznicze pochodzenia naturalnego podlegają pod Health Products and Food Branch, w ramach, którego znajduje się NHPD.

Kanadyjskie prawo dotyczące zdrowia (*Natural Health Products Regulations*), które weszło w życie w dniu 1 kwietnia 2004 roku definiuje produkty naturalne (*Natural Health Products - NHPs*). Zgodnie z definicją w nim zawartą są to: witaminy i minerały, leki roślinne, leki homeopatyczne, leki tradycyjne takie jak stosowane w tradycyjnej medycynie chińskiej (*Traditional Chinese Medicines - TCM*), probiotyki, oraz inne produkty np. aminokwasy oraz niezbędne kwasy tłuszczowe.

Informacje na temat produktów zawarte są w Licensed Natural Health Products Database (LNHPD) (informacje: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/start-debuter.do?language-langage=english>). Dyrektoriat ds. produktów pochodzenia naturalnego zajmuje się ich bezpieczeństwem, jakością i skutecznością.

*Health Canada* ustaliła listę priorytetów NHPs, uwzględniając zakres danych na temat bezpieczeństwa stosowania oraz zastosowania. Jako pierwsze klasyfikowane są NHPs, które podlegają dyrekcji ds. produktów terapeutycznych (*Therapeutic Product Directorate* - TPD) i znajdują się w wykazie zarejestrowanych produktów leczniczych. Dla tej grupy brak jest wystarczającej liczby danych na temat bezpieczeństwa tych substancji, oraz ich skuteczności w proponowanych wskazaniach medycznych. Jako druga grupa wymieniane są aminokwasy, kwasy tłuszczowe, olejki eteryczne, substancje wyizolowane oraz ekstrakty przygotowane inaczej niż metodą tradycyjną. Zakwalifikowanie wymienionych substancji do tej kategorii wynika z wyższej zawartości składnika czynnego odpowiadającego za działanie, w porównaniu np. do całej rośliny z której uzyskano dany składnik (np. olejek eteryczny). Jednak również i te produkty mogą być zwolnione z obowiązku przedstawienia danych farmakologicznych oraz niektórych dotyczących bezpieczeństwa. W trzeciej grupie sklasyfikowano glony, bakterie, probiotyki, grzyby i materiały odzwierzęce (niepochodzące od człowieka). Produkty tego rodzaju zawierają niewielkie ilości substancji, a wątpliwości w zakresie bezpieczeństwa może budzić jedynie ich sposób stosowania, niewłaściwa jakość, w tym brak zgodności z dobrą praktyką wytwarzania (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Na przykład dla materiałów odzwierzęcych zagrożenie stwarza możliwość przenoszenia niektórych chorób t.j. pasażowalnych encefalopatii gąbczastych (*Transmissible Spongiform Encephalopathies* – TSE).

W czwartej grupie znajdują się rośliny, materiały roślinne, ekstrakty uzyskiwane metodami tradycyjnymi oraz olejki eteryczne, które nie występują w formie skoncentrowanej i przeznaczone są do stosowania wewnętrznego. Zagrożenie związane ze stosowaniem roślin i ich części jest mniejsze niż ekstraktów i substancji wyizolowanych. Jednakże informacje na temat bezpieczeństwa mogą być niewystarczające.

W piątej grupie znajdują się witaminy i minerały. Są to substancje uważane za bezpieczne w przypadku stosowania dawek, które stosowane są w suplementach diety. Szczególnie w przypadku witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i niektórych mikroelementów istotne jest zachowanie bezpiecznego dawkowania. Zastosowanie tej grupy substancji w niektórych schorzeniach wymaga złożenia uzasadnienia w postaci danych literaturowych.

W szóstej i ostatniej grupie znajdują się leki homeopatyczne, ze względu na niewielkie zawartości substancji czynnych oraz jakość, która powinna być zgodna z podaną w farmakopeach. Jednakże mogą w tej grupie znaleźć się produkty o wyższym stężeniu substancji oraz produkty odzwierzęce, które mogą stanowić zagrożenie kontaminacją patogenami.

### **I.3. Organizacje międzynarodowe**

Niektóre organizacje międzynarodowe mają również swój udział w kształtowaniu bezpiecznego rynku leków i substancji pochodzenia naturalnego. Są to: Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization – WHO*) oraz Międzynarodowa Konferencja w sprawie Harmonizacji (*International Conference on Harmonisation - ICH*). Działania Światowej Organizacji Zdrowia w zakresie leków roślinnych polegają m.in. na cyklicznym publikowaniu monografii poszczególnych surowców roślinnych oraz dokumentów dotyczących tradycyjnych i alternatywnych metod leczenia (obejmujących stosowanie substancji roślinnych).

W ramach ICH współpracują agencje z różnych krajów, w tym ze Stanów Zjednoczonych, państw UE oraz Japonii. W pracach ICH uczestniczą również przedstawiciele EFTA zrzeszający inne kraje europejskie oraz Kanadę.

#### **I.3.1. Światowa Organizacja Zdrowia**

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization – WHO*) jest agencją Organizacji Narodów Zjednoczonych. Należy do niej 193 państw (dane z 2008 roku). Organizacja ta zajmuje się szeroko rozumianą ochroną zdrowia i ustalaniem międzynarodowych standardów w tym zakresie (Rick 2009).

W zakresie leków roślinnych organizacja ta opublikowała szereg monografii surowców roślinnych stosowanych nie tylko w Europie, ale i w innych rejonach świata. Monografie te stanowią cenne źródło informacji zarówno o przeznaczeniu jak i

bezpieczeństwie substancji roślinnych. Informacje na temat opublikowanych dotychczas monografii WHO zebrano w załączniku 3.

WHO opublikowała wiele opracowań dotyczących medycyny tradycyjnej określanej mianem medycyny komplementarnej i alternatywnej (*Complementary and Alternative Medicine - CAM*), przykładowo: *Traditional medicine and health care coverage, WHO Traditional Medicine Strategy: 2002-2005, Legal Status of Traditional Medicine and Complementary/Alternative Medicine: A Worldwide Review, Guidelines on Developing Consumer Information on Proper Use of Traditional, Complementary and Alternative Medicine.*

Zainteresowanie tego rodzaju medycyną nastąpiło w ostatnim okresie i zbiegło się z opracowaniem wymogów dla roślinnych leków tradycyjnych w Europie (rok 2004) Uważa się, że jedną z przyczyn wzrostu popularności stosowania produktów z grupy CAM wśród pacjentów jest powszechne przekonanie o bezpieczeństwie ich stosowania, np. braku działań niepożądanych, w porównaniu do leków syntetycznych. Ta grupa preparatów postrzegana jest przez pacjentów jako „bezpieczna”, a ich stosowanie jest według nich „pozbawione ryzyka”. Inną z zalet leczenia preparatami pochodzenia naturalnego jest też holistyczne podejście do pacjenta. Te dwie cechy wraz z niskimi kosztami terapii powodują znaczny wzrost popularności CAM. Popularność ta jest jednak niebezpieczna zwłaszcza, gdy pacjenci odstępują od zalecanego sposobu leczenia na rzecz terapii alternatywnych. Jest to szczególnie niebezpieczne u osób z chorobami nowotworowymi. Wiele do życzenia może postawiać również sposób wytwarzania substancji wykorzystywanych w preparatach wykorzystywanych do CAM, gdyż nie podlegają one kontroli i inspekcji tak jak leki dopuszczone do obrotu. W przypadku surowców roślinnych powinny one podlegać dobrej praktyce upraw (*Good Agricultural Practice - GAP*), tak by ograniczyć zanieczyszczenia spowodowane stosowaniem środków ochrony roślin czy metalami ciężkimi.

W programie z lat 2002 – 2005 WHO jako podstawowe zadanie przedstawiła zintegrowanie medycyny tradycyjnej i CAM z narodowymi systemami ochrony zdrowia. Jako kolejne działania promujące tego rodzaju terapie wybrano podkreślanie ich bezpieczeństwa, skuteczności oraz jakości.

### **I.3.2. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem**

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer - IARC*) - agenda WHO mieszcząca się w Lyonie we Francji, zajmuje się klasyfikacją czynników i substancji rakotwórczych.

Klasyfikacja zaproponowana przez IARC obejmuje 4 klasy podzielone na 5 kategorii.

- Grupa 1 substancje rakotwórcze dla człowieka
- Grupa 2A substancje prawdopodobnie rakotwórcze dla człowieka
- Grupa 2B substancje możliwie rakotwórcze dla człowieka
- Grupa 3 substancje niemożliwe do zaklasyfikowania jako rakotwórcze dla człowieka
- Grupa 4 substancje prawdopodobnie nierakotwórcze dla człowieka

Organizacja ta publikuje monografie substancji o działaniu rakotwórczym, w tym w tomie 82 opisano substancje roślinne stosowane w lekach roślinnych, mykotoksyny, naftalen i styren (IARC monographs 2002).

Surowce roślinne, jakie opisano w monografiach IARC to: *Aristolochia spp.*, *Rubia tinctorum*, *Morinda officinalis* oraz antrachinony, *Senecio spp.* oraz alkaloidy pirolizydynowe (riddelliina).

### **I.3.3. Międzynarodowa Konferencja w sprawie Harmonizacji**

Międzynarodowa Konferencja w sprawie Harmonizacji (*The International Conference on Harmonisation – ICH*) rozwija projekt, w którym określone zostaną techniczne wymogi rejestracji leków stosowanych u ludzi. Projekt ten prowadzony jest przez agencje rejestrujące leki z Europy, Japonii oraz Stanów Zjednoczonych oraz ekspertów współpracujących z przemysłem farmaceutycznym. Projekt ten ma ujednoczyć wymogi formalne, jakim odpowiadać powinna dokumentacja rejestracyjna leku, co w konsekwencji spowoduje upowszechnienie właściwych procedur rejestracji i wzmocni system bezpieczeństwa na globalnym rynku farmaceutycznym.

Projekt ten koncentruje się przede wszystkim na tworzeniu wytycznych (rekomendacji) oraz technicznych wymogów dla składanej dokumentacji. Stworzenie wytycznych ma również na celu ograniczenie wykonywania zbędnych badań, w okresie rozwoju nowego produktu, w przypadku jeżeli dostępne są już wystarczające dane (np. literaturowe).

Sam proces harmonizacji ma wpłynąć na rozwój ekonomiczny, spowodować usunięcie przeszkód w szybszym rozwoju rynku i zaowocować nowymi lekami, jakie stosowane będą u ludzi. Misja Międzynarodowej Konferencji w sprawie Harmonizacji sformułowana została w dokumencie: „*Terms of Reference of ICH*”. Aktualne wytyczne ICH dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności znajdują się na stronie internetowej [www.ich.org](http://www.ich.org).

#### **1.4. Badania określające bezpieczeństwo stosowania surowców roślinnych**

Surowce roślinne stosowane w środkach spożywczych, takich jak suplementy diety nie podlegają żadnym procedurom kontrolnym uwzględniającym konieczność prowadzenia badań (*Ustawa o bezpieczeństwie żywności i żywienia*).

Surowce stosowane w lekach podlegają natomiast wymogom przedstawienia wyników badań. Udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania dokonywane jest poprzez złożenie odpowiednich wyników badań własnych, lub danych z literatury, obejmujących różne rodzaje toksyczności, dane farmakologiczne i farmakokinetyczne. W przypadku leków roślinnych, nie są to jednak takie same procedury jak dla leków syntetycznych, gdyż leki roślinne dostępne są prawie wyłącznie w kategoriach WEU (Well Establish Use – Ugruntowane Zastosowanie Medyczne) i THMP (Traditional Herbal Medicinal Product – Tradycyjny Produkt Leczniczy Roślinny). W przypadku leku roślinnego w kategorii WEU wystarczające jest zgodnie z prawem, przedstawienie dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa w postaci opublikowanych w literaturze wyników badań. Również dla kategorii THMP bezpieczeństwo można uzasadnić



poprzez odniesienie do dostępnej literatury, jednakże w zamyśle ustawodawców było udokumentowanie bezpieczeństwa na zasadnie wieloletniego doświadczenia związanego ze stosowaniem u ludzi. Bezwzględny wymogiem kwalifikacji leku do kategorii THMP, jest udokumentowanie bezpieczeństwa jego stosowania.

W systematycznym przeglądzie związanym z określeniem dostępności do danych dotyczących zagrożenia ze strony wybranych substancji toksycznych zawartych w surowcach roślinnych, analizie poddane zostaną rodzaje dostępnych wyników badań.

Do omówienia zagadnienia związanego z wystąpieniem zagrożenia toksykologicznego ze strony surowców roślinnych wybrano te, w których znajduje się kwas arystolochowy oraz alkaloidy pirolizydynowe. Jest to związane z tym, że w lecznictwie często nadal stosuje się rośliny zawierające tego rodzaju substancje toksyczne. Nie rozważano uwzględnienia typowych surowców roślinnych kwalifikowanych jako trujące, np. tojadu, ponieważ nie mają one obecnie żadnego zastosowania leczniczego. Zatrucia nimi zdarzają się bowiem bardzo rzadko i nie są zazwyczaj związane ze stosowaniem leków lub preparatów pochodzenia naturalnego.

Właściwości toksyczne i farmakologiczne surowców roślinnych badane są w testach *in vitro* i *in vivo*. Tylko w niewielu przypadkach dla leków roślinnych wykonane zostały badania kliniczne. Obecnie publikowane są wytyczne związane z koniecznością prowadzenia badań surowców roślinnych w zakresie genotoksyczności. Prawodawstwo w zakresie leków roślinnych opiera się o zasadę nie wykonywania badań, które z punktu widzenia wieloletniej ich obecności na rynku nie są konieczne, np. badań toksyczności ostrej.

Dla stosowanych tradycyjnie leków roślinnych opracowana została wytyczna EMA: *Guideline on Non-Clinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration*. Obejmuje ona w całości kompleksową analizę dokumentacji przedklinicznej, która wymagana jest dla leków roślinnych.

Ponadto EMA opublikowała dwie szczegółowe wytyczne odnoszące się do zagadnienia genotoksyczności: *Guideline on the assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations* oraz *Draft Guideline on selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products/herbal medicinal products*.

Również WHO opublikowała wytyczną *Guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues*, dotyczącą co prawda zagadnień związanych z jakością leków roślinnych, ale szczególnie w zakresie dotyczącym bezpieczeństwa (tj. oznaczenia pozostałości substancji niebezpiecznych obecnych w środowisku).

Z bezpieczeństwem leków pochodzenia roślinnego związana jest także zawartość etanolu w tradycyjnych postaciach leku. Jest to zagadnienie szczególnie istotne w przypadku stosowania leków u dzieci, dlatego EMA opracowała w tej sprawie wytyczną: *Reflection paper on ethanol content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products used in children*. Ocena bezpieczeństwa leków roślinnych z kategorii THMP opiera się głównie o wyniki badań przedklinicznych, nie wymaga się udowodnienia skuteczności w postaci wyników badań klinicznych. Należy jednak wspomnieć, że EMA opublikowała wytyczną dla oceny badań klinicznych, przeznaczoną na potrzeby tworzonych monografii wspólnotowych. Jest to: *Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations*. Dla produktów THMP wymagane jest by lek lub odpowiadający mu produkt, był stosowany w leczeniu przez okres co najmniej 30 lat.

### **1.5. Wybrane substancje i surowce roślinne wykazujące działanie toksyczne**

Niektóre produkty roślinne mogą zawierać związki chemiczne wykazujące działanie toksyczne. Część z tych substancji od lat znana jest jako surowce działające toksycznie (roślinny trujący) np. tojad mocny (*Aconitum napellus*). Dla innych surowców dopiero wyniki badań ostatnich lat potwierdziły możliwość wystąpienia zagrożenia dla zdrowia, np. dla żywokostu (*Symphytum officinale*) zawierającego alkaloidy pirolizydynowe lub glistnika (*Chelidonium majus*) zawierającego alkaloidy izochinolinowe, które są odpowiedzialne za działanie hepatotoksyczne (Moro i wsp. 2009).

Największą grupę substancji pochodzenia roślinnego, które mogą powodować zagrożenie dla zdrowia, stanowią alkaloidy, jak na przykład akonityna obecna w bulwach tojadu, czy też wspomniane alkaloidy pirolizydynowe. Są to najczęściej związki o silnym działaniu farmakologicznym i jako wyizolowane związki chemiczne stanowiły największą grupę substancji czynnych pochodzenia roślinnego, które stosowano w leczeniu.

Niektóre z nich swoje działanie toksyczne ujawniają natychmiast, a niektóre, posiadające działanie rakotwórcze, nawet po wielu latach.

O działanie toksyczne podejrzewane są też stosowane od wielu lat w leczeniu surowce o działaniu przeczyszczającym. Dostępne wyniki badań wskazują, że ich przedawkowanie lub przewlekłe stosowanie może być groźne dla zdrowia człowieka. Do tej grupy zaliczamy przede wszystkim związki antranoidowe, obecne w wielu powszechnie stosowanych produktach roślinnych (owoc i liść senesu, kora kruszyny, korzeń rzewienia, owoc morwy indyjskiej). Związki antranoidowe takie jak emodyna i emodyna alonowa są podejrzewane o działanie genotoksyczne (Brusick i Mengs 1997). Dla roślin istnieje wiele danych na temat toksyczności ostrej lub przewlekłej. Rzadko natomiast są dostępne dane na temat genotoksyczności, czy też wpływu na rozrodczość lub rozwój płodu.

Toksyczne działanie roślin można podzielić na kategorie, np. kardiotoxycność (*Glycyrrhiza glabra*, *Ephedra sinica*, *Caulophyllum thalictroides*), pneumotoxycność (*Sauropus androgynus*), nefrotoxycność (*Aristolochia sp.*), hematotoxycność (*Ginkgo biloba*, *Angelica senensis*) oraz hepatotoxycność (Kava kava, *Tussilago farfara*, *Symphytum officinale*, *Senecio longilobus*, *Senecio vulgaris*, *Senecio jacobea*) (Tovar 2009).

W USA dominują na rynku preparaty pochodzenia naturalnego zaliczane do kategorii CAM, w niej dominują różnego rodzaju suplementy diety, przede wszystkim kompozycje witaminowo – mineralne. Około 15 % z ogólnej ilości tych produktów stanowią leki roślinne. W związku z tym FDA pojęła szereg działań mających na celu poprawę bezpieczeństwa stosowania surowców pochodzenia roślinnego. FDA w opracowanej bazie danych „*Poisonous Plant Database*” (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/plantox/index.cfm>) zawarła informacje naukowe na temat roślin toksycznych. Zgodnie z komentarzem, jakim została

opatrzone, baza ta nie ma żadnego waloru administracyjnego, poza naukową wymianą informacji. Baza ta jest dynamicznie zmieniana, informacje są do niej dodawane, a istniejące mogą być modyfikowane zgodnie z aktualnym stanem wiedzy.

Osoby zainteresowane toksycznością roślin lub związanymi z tym zagadnieniami mogą w USA kontaktować się z odpowiednimi ośrodkami zajmującymi się zatruciami: *Poison Control Center*, których wykaz znajduje się na stronie internetowej Zrzeszenia Amerykańskich Ośrodków Zatrucić (*The American Association of Poison Control Centers*). (<http://www.aapcc.org/>). Na stronie internetowej podano także numery alarmowe, pod które można dzwonić w sprawie zatruc. Jest to bardzo ważna inicjatywa na rynku zdominowanym przez suplementy diety, w którym mechanizmy kontroli bezpieczeństwa nie do końca regulują legalność produktów dostępnych w powszechnej sprzedaży. Ponadto z racji swojej specyfiki demograficznej, w USA łączy się wiele wpływów różnego rodzaju naturalnych sposobów leczenia, takich jak TCM, Ajurwedy czy też medycyny praktykowanej tradycyjnie przez mieszkańców Ameryki Środkowej.

W Europie a także w Polsce dotychczas nie stworzono tego rodzaju jednorodnej bazy danych zawierającej aktualne dane toksykologiczne surowców roślinnych. Pewne inicjatywy stworzenia list surowców roślinnych, które mogą /lub nie być dopuszczone do stosowania jako składniki leków lub suplementów diety, zostały zaniechane. Związane to było z brakiem jasnych podstaw prawnych mogących uzasadniać tworzenie takich list. Podobne listy powstawały w innych krajach Europejskich, jednakże również z przyczyn prawnych nie są rozwijane (szczególnie po wyrokach ETS). Działania odnoszące się do stworzenia listy surowców roślinnych o działaniu toksycznym podjęła EMA. Jednakże wobec tego, że analogicznych działań dotyczących stworzenia wykazu roślin trujących nie podjęła dotąd EFSA, nie mają one obecnie znaczenia prawnego a jedynie walor naukowy.

26 października 1992 roku KE opublikowała dokument Komitetu zajmującego się produktami leczniczymi CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Product*) pt. „*Listing of herbs and herbal derivatives withdrawn for safety reasons – Herbal drugs with serious risks*”. Dokument ten odnosił się do leków roślinnych dostępnych we Wspólnocie na dzień 15 sierpnia 1992 roku.

W ostatnich latach EMA podjęła pewne działania związane z dokumentem KE z 1992 pt. *Herbal drugs with serious risks* (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/CPMP List of herbs with serious risks.pdf>). W listopadzie 2005 roku HMPC opublikował dokument pt. „*Public Statement on “CPMP List of Herbal Drugs with Serious Risks, dated 1992”* w którym potwierdził znaczenie zamieszczonych w nim informacji na temat bezpieczeństwa stosowania wymienionych surowców roślinnych, jednocześnie odstąpił od nowelizacji tego dokumentu w formie w jakiej istniał on dotychczas. Dane na temat bezpieczeństwa są przedmiotem oceny w trakcie procesu tworzenia monografii wspólnotowych.

Z punktu widzenia niniejszej pracy największe znaczenie ma pierwsza opisana w nim kategoria, która zawiera surowce roślinne najbardziej niebezpieczne, o wysokim ryzyku stosowania, oraz braku jakichkolwiek korzyści z ich stosowania. Surowce te w opinii CPMP nie powinny być ponownie dopuszczane do obrotu w procesie przedłużeń ich dotychczasowych pozwoleń. Lista tych surowców zawarta została w załączniku 4.

### **1.5.1. Kwas arystolochowy (AA)**

Kwas arystolochowy jest substancją o znanym działaniu toksycznym. Przy omawianiu tej substancji szczególnie ważnym zagadnieniem są czynniki mające wpływ na zmniejszenie ryzyka zatrucia, w tym istotne znaczenie ma dostęp do informacji naukowych. Szczegółowe odniesienie do opisu wywoływanych przez AA zatruc i konsekwencji dla zdrowia pacjenta jest w tym kontekście mniej istotne.

*Aristolochia* – kokornak, to rodzaj roślin z rodziny kokornakowatych (*Aristolochiaceae*) liczący około 180 gatunków, występujących głównie w strefie tropikalnej. Są to byliny lub wijące się krzewy (Szwejkowski i Szwejkowski 2003).

Obecny we wszystkich częściach rośliny *Aristolochia* kwas arystolochowy wywołuje nefropatię, wywiera działanie karcinogenne i genotoksyczne. Gatunek *Aristolochia fangchii* stosowany jest w tradycyjnej medycynie chińskiej. Znamy jednak wiele gatunków z rodziny kokornakowatych zawierających AA: *Aristolochia clematis*,

*Aristolochia manshuriensis, Aristolochia contorta, Aristolochia debilis, Aristolochia bracteata, Aristolochia tagala, Aristolochia indica* (Witkowicz 2009).

AA wywołuje schorzenie określone mianem nefropatii arystolochowej (*Aristolochic Acid Nephropathy* - AAN) lub nefropatii wywołanej ziołami stosowanymi w medycynie chińskiej (*Chinese Herbs Nephropathy* - CHN) (Cosyns 2003; Debelle i wsp. 2008). Nefropatia arystolochowa jest cewkowo-śródmięszową chorobą nerek. Schorzenie to występuje do dziś, pomimo że roślina ta została w wielu krajach wycofana z obrotu. Może być ono związane z występowaniem kwasu arystolochowego w niektórych gatunkach roślin, które w niewielkich ilościach trafiają do pożywienia. W szczególności dotyczy to regionu Bałkanów (tereny wiejskie dopływów Dunaju), w którym schorzenie to nazwano nefropatią endemiczną (bałkańską) (*Endemic Balkan Nephropathy* - EN). Wieloletni kontakt z substancją zawartą w pożywieniu (10 – 15 lat) prowadzi do niewydolności nerek oraz raka górnych dróg moczowych (Arlt i wsp. 2007; Grollman i Jelakovic 2007; Witkowicz 2009).

Sytuacja ta powinna skłonić lekarzy, by chorych, u których zdiagnozowano początki niewydolności nerek lub raka układu moczowego, pytano o stosowanie produktów naturalnych, szczególnie z grupy chińskich leków ziołowych, aby ustalić przyczyny choroby. Wykrycie połączeń metabolitów AA z fragmentami DNA w korze nerek pozwala na identyfikację AAN (Nortier i wsp. 2003).

W Belgii, w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku doszło do największego udokumentowanego zatrucia tą substancją (ok. 100 przypadków nefropatii, w tym 70% nieodwracalnej) w klinice, w której stosowano chiński lek na otyłość. W procesie wytwarzania tego leku zastąpiono przez pomyłkę roślinę *Stephania tetrandra* inną: *Aristolochia fangchi* (Nortier i wsp. 2000).

Pomyłka ta wynikała prawdopodobnie z faktu, że pod rodzimą nazwą *Fang Ji* w medycynie chińskiej stosowane są zarówno korzenie *Aristolochia fangchi*, *Stephania tetrandra* oraz z rodzaju *Cocculus* (*Public statement on the risks associated with the use of herbal products containing Aristolochia species*).

Kwas arystolochowy (AA) odpowiedzialny jest nie tylko za rozwój nefropatii (ANN), ale także ze względu na właściwości karcinogenne powoduje wystąpienie raka nabłonka dróg moczowych. Pojawienie się raka może nastąpić nawet 170 miesięcy po spożyciu AA. Genotoksyczność kwasu arystolochowego, została zbadana i potwierdzona w

doświadczeniach *in vitro*. Wielu autorów podkreśla, ten fakt jako argument na całkowite usunięcie z rynku wszystkich surowców roślinnych zawierających AA (Arlt i wsp. 2002; Witkowicz 2009).

Dane z rynku północnoamerykańskiego wskazują, że aż 42% Amerykanów stosuje CAM, a 60% z nich nie przekazuje tych informacji swoim lekarzom. Często pacjenci nie są nawet w stanie opisać, jaki produkt przyjęli, nie mówiąc o jego składzie. Z uwagi na to, że nie określono wymogów dla bezpieczeństwa, skuteczności i jakości suplementów diety, powoduje to wzrost zagrożenia spożycia preparatów zawierających na przykład AA. W odniesieniu do toksyczności nerkowej, wzrost przypadków zachorowań zapoczątkowało wymienione powyżej zbiorowe zatrucie w latach 1990 – 1992 w Belgii. Kolejne zatrucia odnotowała też FDA, która następnie wprowadziła jasne wytyczne by chronić pacjentów przed produktami TCM, które mogą zawierać AA (Combest i wsp. 2005). Na początku lat dziewięćdziesiątych swoje stanowisko w tej sprawie przedstawiła także IARC, publikując monografię AA wśród innych substancji pochodzenia naturalnego od działania rakotwórczym.

Poniżej przedstawiono przegląd dostępnych danych na temat zagrożenia kwasem arystolochowym, a szczególnie stron internetowych organów administracji krajów Ameryki Północnej i Europy. Agencje narodowe krajów UE nie były szczegółowo poddawane analizie, gdyż współdziałają one ze sobą w ramach EMA. Dodatkowo analizą objęto też Polskę.

Jak wynika z danych z Europy, zagadnienie AAN omówione jest szczegółowo w dokumencie EMA: *Public Statement on the risks associated with the use of herbal products containing Aristolochia species* oraz *Dietary Supplements: Aristolochic Acid*. Dokumenty w tej sprawie opublikowała także FDA i inne agencje państwowe w USA. Wynik przeglądu stron organów administracji państwowej, wskazuje na brak dokumentów dotyczących AAN w Polsce i Kanadzie.

EMA, oprócz dokumentu *Public Statement on the risks associated with the use of herbal products containing Aristolochia species*, opracowała w ramach Komitetu ds. Leków Weterynaryjnych EMA (*Summary Report on Aristolochia*) opinię w sprawie AA już w 1997 roku. Dokument ten wskazuje, że już wstępne badania toksykologiczne wykazały aktywność mutagenną AA. Dokument EMA opisuje mechanizm działania toksycznego, który odpowiedzialny jest za aktywność mutagenną, na podstawie badań

*in vitro* i *in vivo*. *Aristolochia* stosowana doustnie opisana została, jako roślina rakotwórcza u szczurów i myszy (efekt rakotwórczy głównie dotyczący nerek). Opisano też mechanizmy powodujące nefropatię u ludzi, w szczególności u kobiet stosujących TCM oraz powiązано występowanie zjawiska epidemiologicznego określanego, jako „*Balkan nephropaty*” z tą rośliną. W konkluzjach surowiec ten określono, jako silnie nefrotoksyczny (dawki rzędu mikrogramów na kilogram masy ciała).

W Europie warte jest podkreślenia podejście krajów o dużej tradycji ziołolecznictwa (Niemcy), które publikują oficjalne monografie zarówno dla roślin bezpiecznych, ale i dla tych stanowiących zagrożenie dla ludzi. Są nimi niemieckie monografie „Komisji E” (Komisja E powołana została przez władze niemieckie w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności surowców i leków roślinnych). Monografie te zostały również zaimplementowane na terytorium USA przez American Botanical Council, zostały również przetłumaczone na język polski (Borkowski 1994).

Opinia FDA uznająca AA za nefrotoksyczny pochodzi z 2000 roku. Stanowisko FDA została zamieszczone na stronie internetowej agencji FDA pt. “*Dietary Supplements: Aristolochic Acid*” (<http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/ds-bot.html>). W swoim stanowisku FDA przedstawiła dwa listy skierowane do przemysłu oraz do fachowego personelu medycznego w sprawie stosowania i sprzedaży suplementów diety oraz innych produktów pochodzenia naturalnego zawierających kwas arystolochowy. We wstępie poinformowano, że stosowanie takich produktów, które dostępne są w obrocie jako leki tradycyjne, może być związane z wystąpieniem nefropatii.

Również inna jednostka administracji USA Departament ds. publicznych usług medycznych (*Department of health and human services public health services*), który odpowiedzialny jest za Narodowy Program Zatruc (*National Toxicology Program*) opublikował w 2008 roku *Report on Carcinogens Background Document for Aristolochic Acids*. Raport ten w sposób bardzo dokładny przedstawia wszystkie dostępne dane naukowe na temat AA.

Omawiając zagadnienia toksyczności w kontekście rynku amerykańskiego, nie sposób pominąć wpływu, jaki mają na bezpieczeństwo różne formy praktykowania medycyny naturalnej. W związku z obecnością różnych grup społecznych, pochodzących z różnych rejonów świata, stosowane jest tam zarówno ziołolecznictwo znane z Europy, pochodząca z Indii Ayurweda oraz TCM z Chin. Dostępnych jest bardzo wiele



produktów o różnym składzie, które nie są poddawane badaniom takim, jakie wymagane są dla leków roślinnych. Nowsze wytyczne dotyczące żywności, np. akt prawny ws. ochrony zdrowia publicznego (*Public Health and Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act*) z 2002 roku mogą pozytywnie wpłynąć na wzrost bezpieczeństwa stosowania suplementów diety, zaliczanych do środków spożywczych. Dzięki nowym przepisom udało się FDA podjąć działania nie tylko w stosunku do surowców roślinnych, zawierających efedrynę, ale także do innych jak *Kava Kava*, *Symphytum officinale*, *Aristolochia spp*, *Hypericum perforatum* lub *Red yeast rice*. Należy również podkreślić znaczenie publikacji IARC: *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* obejmującej wybrane surowce roślinne (*Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphtalene and Styrene*), która już 2000 roku uznała AA za ludzki karcinogen.

Kroki podjęte przez FDA mają takie same naukowe podstawy, jak te podjęte przez EMA, jednakże z uwagi na to, że agencja amerykańska zajmuje się zarówno lekami jak i żywnością, informacje przekazane przez nią są pełniejsze. Stanowisko FDA zostało przekazane znacznie szerszemu niż europejskie gronu odbiorców, z informacją dotyczącą produktów obecnych na rynku suplementów diety i zawierających substancje niebezpieczne. Kroki, jakie w Polsce podjął Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych związane były z publikacją komunikatu, jednak skierowany był on do wąskiego grona odbiorców. Brak jest danych o dalszych krokach, jakie podjął polski nadzór sanitarny odpowiedzialny za dopuszczenie suplementów diety do obrotu w naszym kraju.

Szerokie informowanie opinii publicznej (przez media, strony internetowe) i globalizacja handlu sieciowego jest o tyle istotna, że wiele produktów może docierać do Europy z różnych zakątków świata, gdzie nie obowiązują żadne regulacje w tym zakresie, a reklama i dostęp do nich jest bardzo łatwy dzięki sieci internetowej (Gold i Slone 2003).

W ramach oceny zagrożenia AA, dokonano systematycznego przeglądu danych naukowych, dostępnych w bazie MEDLINE (PubMed) z ostatnich 10 lat (2000 – 2010). W załączniku 5. zawarto wyniki tego przeglądu.

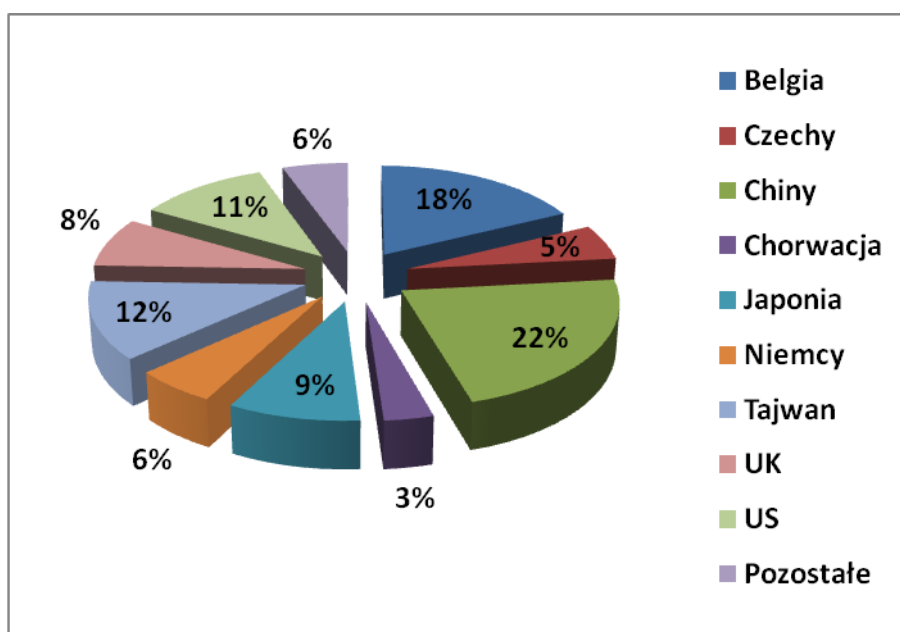
Kryterium doboru prac objętych przeglądem stanowiły następujące czynniki: rok opublikowania, który mieścił się w przedziale czasowym ostatniego dziesięciolecia

(2000 – 2010), język, w jakim dostępna jest publikacja (angielski, polski) oraz zakres tematyczny pracy, który powinien być związany z badanym zagadnieniem (właściwości toksyczne oraz zagrożenia związane z kwasem arystolochowym oraz roślinami zawierającymi ten związek). Z przeglądu wykluczono artykuły nie posiadające streszczenia. Przegląd systematyczny podzielony został na kilka kategorii, w zależności od użytych słów kluczowych. Najwięcej wyników, które jednak nie zostały objęte niniejszym przeglądem miała kategoria związana z działaniami niepożądanymi *Aristolochic Acids/adverse effects*: 236 prac, jednakże otrzymane wyniki nie odpowiadały w dużym procencie założonym kryteriom przeglądu.

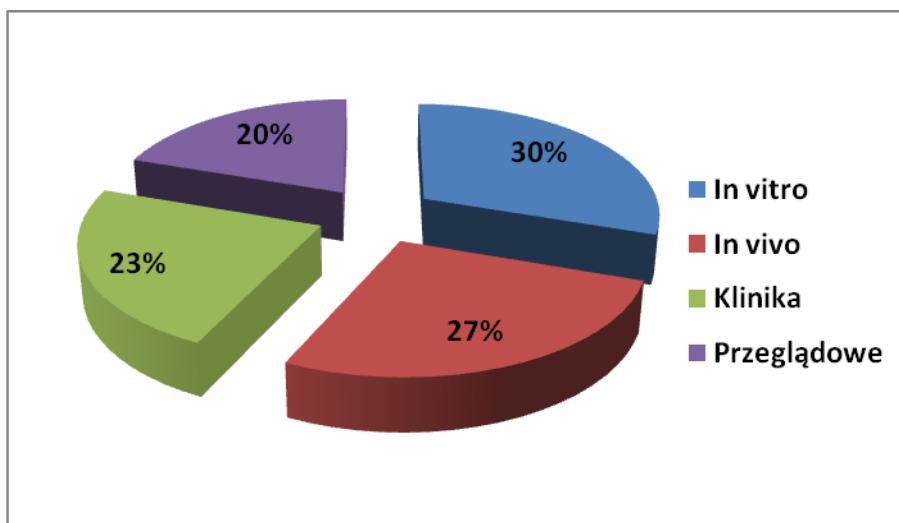
W kategorii przeglądu systematycznego *Aristolochic Acids/toxicity* najczęściej opisanych badań pochodzi z krajów, w których odnotowano przypadki wystąpienia AAN: Belgia, Chiny, USA. Wśród badań są testy przeprowadzone *in vitro*, głównie związane z wyjaśnianiem przyczyn i mechanizmów działania AA; w badaniach *in vivo*, dominują zwierzęce modele toksyczności AA. Uzyskane wyniki są zgodne z oczekiwanymi dla substancji toksycznej, takiej jak kwas arystolochowy.

W kategorii przeglądu systematycznego *Aristolochic Acids/nephropathy* analizę uzyskanych wyników uzupełniono rycinami (Ryc. 1, 2, 3) zawierającymi graficzne przedstawienie zebranych danych.

Ryc. 1. Kraj, w którym przeprowadzono opisane w literaturze badanie.

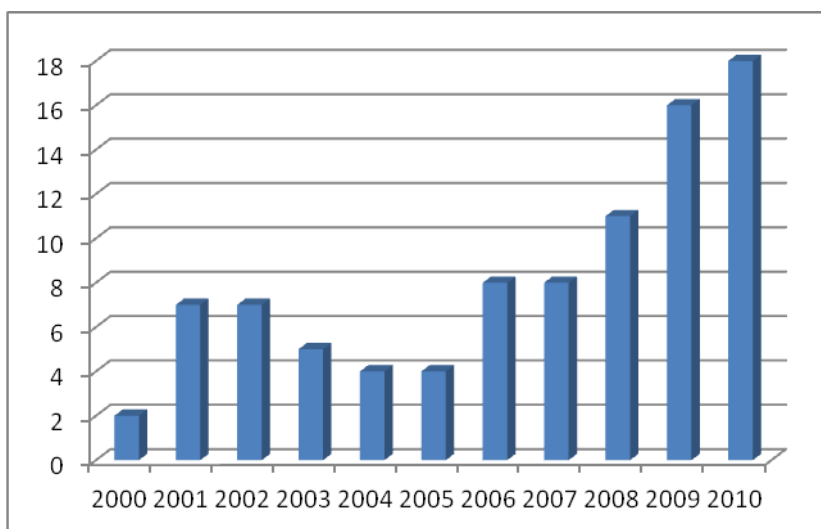


Ryc. 2. Rodzaj przeprowadzonego i opisanego badania.



\*„Klinika” – badania kliniczne oraz inne dane pochodzące z obserwacji w grupie ludzi

Ryc. 3. Liczba publikacji z poszczególnych lat.



Zgodnie z oczekiwaniami najwięcej publikacji dotyczących działania toksycznego (nefropatia) kwasu arystolochowego pochodziło z krajów, w których wystąpiły przypadki AAN lub występuje epidemiologiczne zagrożenie zatruciami AA występującymi w żywności (kraje bałkańskie). Prace naukowe opisujące badania oraz przeglądy danych pochodziły przede wszystkim z Chin. Na kolejnym miejscu znalazła się Belgia, w której doszło w latach dziewięćdziesiątych do masowego zatrucia AA. W odniesieniu do rodzaju przeprowadzonych badań rozkład ilościowy był bardzo podobny dla każdej z kategorii przy nieznacznej przewadze badań *in vitro*.

Przegląd liczby publikowanych prac związanych z AAN wskazuje, że w ostatnim dziesięcioleciu (lata 2000 – 2010) następuje stały wzrost ilości dostępnych informacji. Świadczy to o tym, że temat zatruc AA jest wciąż aktualny i stanowi istotne zagadnienie w kwestii bezpieczeństwa. Szerokie zróżnicowanie geograficzne i rozproszona lokalizacja krajów, z których badacze opublikowali wyniki swoich badań lub analiz świadczy o ogólnoświatowym zainteresowaniu tą tematyką, ze szczególnym uwzględnieniem tych regionów, w których doszło do zatruc kwasami arystolochowymi.

Analizowana kategoria związana z pojęciem ryzyka, jest nadal najrzadziej poruszonym tematem analiz naukowych. Potwierdza to m.in. potrzebę opracowania mechanizmów oceny ryzyka, które umożliwią jeszcze lepsze zapewnienie pacjentom bezpieczeństwa, związanego ze stosowaniem preparatów pochodzenia naturalnego. Badacze zajmujący się problemem ryzyka w kontekście AA pochodzą z różnych rejonów świata, jednakże najwięcej publikacji pochodzi z dwóch krajów w których doszło do zatruc AA tj.: Belgia i Tajwan. Analizując rok opublikowania danych, widać że jest to zagadnienie stosunkowo niedawno podane analizie naukowej, a tym samym może stanowić kolejny etap, po badaniach toksykologicznych, w eliminowaniu zagrożenia związanego z kwasem arystolochowym.

### **1.5.3. Alkaloidy pirolizydynowe (PA)**

Surowce roślinne zawierające alkaloidy pirolizydynowe (PA) są od lat stosowane w leczeniu. Do tej grupy związków zaliczamy pochodne pirolizydyny lub necyny, mające charakter estrów lub diestrów. Ulegają one hydrolizie kwaśnej lub zasadowej, na część zasadową i kwasy (kwasy necynowe). Częścią zasadową są aminoalkohole, z których najczęściej spotykane są: retronecyna, heliotrydyna, platynecyna oraz otonecyna. Dane naukowe potwierdzające właściwości toksyczne (hepatotoksyczne) alkaloidów pirolizydynowych, obecnych m.in. w rodzinie *Asteraceae* (rodzaj *Senecio*) oraz rodzinie *Boraginaceae* znane są od ponad 30 lat (Rietjens i wsp. 2005; Kohlmunzer 1985).

Najbardziej rozpowszechnionym alkaloidem pirolizydynowym o właściwościach karcinogennych jest senecjonina. Związek ten zaliczany do pochodnych retronecyny, najczęściej spotykany jest w rodzaju *Senecio* (Kohlmunzer 1985).

Alkaloidy pirolizydynowe znajdują się w tradycyjnie stosowanych surowcach leczniczych takich jak podbiał pospolity (*Tussilago farfara*), ogórecznik lekarski (*Borago officinalis*), żywokost lekarski (*Symphytum officinale*).

Zarówno podbiał (*Tussilago farfara*) jak i ogórecznik lekarski (*Borago officinalis*) są obecnie przykładem surowców powszechnie dostępnych dzięki zakupom dokonywanym w sklepach internetowych, bez jakiegokolwiek informacji na temat zachowania koniecznych środków ostrożności związanych z ich stosowaniem (Firenzuoli i wsp. 2006).

Alkaloidy pirolizydynowe, są związkami hepatotoksycznymi, a zatrucia najczęściej występują po spożyciu roślin z rodzajów *Symphytum* (żywokost) oraz *Senecio* (starzec). Potwierdziły się również doniesienia, że alkaloidy te oprócz działania hepatotoksycznego ujawniającego się chorobą zarostową żył (*hepatic veno-occlusive disease*), powodują wystąpienie nadciśnienia płucnego (Rietjens i wsp. 2005; Györik i Stricker 2009).

Szczególnie niebezpieczne jest stosowanie alkaloidów pirolizydynowych w okresie ciąży, z uwagi na to, że przechodzą przez barierę łożyskową i mogą powodować chorobę zarostową żył wątrobowych u płodu (Woolf 2003; Roulet i wsp. 1988).

Nawet przyjęcie jednego miligrama alkaloidów pirolizydynowych może wywołać zespół niewydolności zatokowej wątroby objawiający się zażółceniem powłok ciała, bolesną hepatomegalią i narastaniem wodobrzusza. Ilość ta odpowiada przyjęciu 0,7 g preparatu i na pewno może być zawarta w znajdujących się na rynku produktach. Powoduje to wystąpienie groźnego działania toksycznego przy regularnym stosowaniu preparatu. Z uwagi na dużą zmienność w zawartości alkaloidów pirolizydynowych w składzie surowców roślinnych, od wielu lat postuluje się ograniczenie obrotu takimi surowcami, dopóki nie zostaną wprowadzone obowiązkowe badania jakościowe zarówno dla leków jak i żywności.

FDA w Stanach Zjednoczonych opublikowała informacje na temat alkaloidów pirolizydynowych w dokumencie BBB (*Bad Bug Book*) – Pyrrolizidine Alkaloids (<http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodborneIllness/FoodborneIllnessFoodbornePathogensNaturalToxins/BadBugBook/ucm071047.htm>). PA zostały w nim szczegółowo opisane pod względem działania toksycznego, przede wszystkim z punktu widzenia spożycia niektórych gatunków roślin zawierających te związki oraz stosowanych jako

żywność. Opisane zostały objawy uszkodzenia wątroby, jakie mogą wywołać alkaloidy pirolizydynowe oraz sposób ich diagnozowania. Zawarto również odniesienie do wykrywania ich obecności w żywności metodami chromatograficznymi oraz źródeł naukowej informacji na ich temat (np. PubMed). Forma tego dokumentu świadczy o jego przeznaczeniu dla fachowego personelu medycznego. Na stronie internetowej FDA brak jest jednak źródła danych dotyczących PA, a w szczególności ryzyka związanego ze stosowaniem surowców roślinnych zawierających te substancje, które przeznaczone byłyby dla konsumentów.

W Europie, Komitet ds. Leków Weterynaryjnych EMA (*Committee for Veterinary Medicinal Products*) opublikował już w 1999 roku raport dotyczący korzenia żywokostu (*Symphyti radix*), wykorzystywanego szeroko w leczeniu głównie ze względu na zawartość alantoiny oraz saponin trójterpenowych. Jednakże to zawartość alkaloidów pirolizydynowych (do 0,7% w suszonym korzeniu) okazała się mieć największe znaczenie dla tego surowca. Jak podano w raporcie, z uwagi na zawartość tych związków wprowadzono ograniczenie w długości czasu stosowania do 4 – 6 tygodni oraz maksymalną dawkę dobową alkaloidów pirolizydynowych nie przekraczającą 100 mikrogramów. Ówczesne wyniki badań przedklinicznych wskazywały na umiarkowaną toksyczność ostrą. W raporcie wskazano, że alkaloidy pirolizydynowe z nienasyconą grupą 1,2-necyny oraz jedną lub dwiema grupami estrowymi przy węglu C7 i/lub C9 wywołują hepatotoksyczność, szczególnie po zastosowaniu dużych dawek, charakteryzującą się martwicą i niewydolnością wątroby. Raport wskazuje również na występowanie przypadków choroby zarostowej naczyń wątrobowych (*hepatic veno-occlusive disease*). Podkreślono powszechność stosowanie tego surowca jako środka spożywczego, oraz przyjmowanie relatywnie dużych dawek alkaloidów w przeliczeniu na jedną wypitą filiżankę naparu (8,5- 26 mg). Niewielką liczbę zaobserwowanych działań niepożądanych raport EMA tłumaczy tym, że objawy uszkodzenia wątroby mogą być trudne do zidentyfikowania oraz do powiązania z tą grupą substancji pochodzenia roślinnego.

Należy zaznaczyć, że już na początku lat dziewięćdziesiątych, niemiecka „Komisja E”, opublikowała monografię dla wykorzystywanych w leczeniu surowców zawierających PA, wprowadzając ograniczenie w ich stosowaniu. Monografia *Borago officinalis* z 1991 roku podaje: „ogórecznik zawiera zmienne ilości alkaloidów

pirolizydynowych, które wywierają toksyczne działanie na organy miękkie, a zwłaszcza na wątrobę. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano karcinogenne działanie alkaloidów pirolizydynowych o genotoksycznym mechanizmie działania.” oraz „Ze względu na ryzyko i nie udowodnioną skuteczność działania kwiatów i ziela ogórecznika lecznicze ich stosowanie jest nie do przyjęcia”.

Dla surowców takich jak *Farfarae folium* (z *Tussilago farfara*), *Petasitidis rhizoma* (z *Petasites hybridus*), *Symphyti herba, radix* (z *Symphytum officinale*) wprowadzono ograniczenia w długości czasu stosowania oraz dawki dobowej alkaloidów (odpowiednio nie więcej niż 1 mikrogram, 10 mikrogramów lub 100 mikrogramów) (Borkowski 1994).

Ważniejsze surowce roślinne zawierające PA:

**Starzec** (*Senecio spp.*) rodzaj roślin z rodziny astrowatych (*Asteraceae*). Typowym gatunkiem jest starzec zwyczajny (*Senecio vulgaris*). „Life Root” (*Senecio aureus*) był w przeszłości stosowany w ginekologii jako *uterotonicum*. Zawiera senecjoninę.

**Podbiał pospolity** (*Tussilago farfara* L.) *Asteraceae*. Podbiał jest stosowany w leczeniu z ograniczeniami jako środek powlekający błonę śluzową jamy ustnej i gardła. W suplementach diety stosowany jest również bez odpowiednich ograniczeń i ostrzeżeń.

**Ogórecznik lekarski** (*Borago officinalis* L.) *Boraginaceae*. Ogórecznik w postaci oleju jest stosowany miejscowo na skórę jako środek o działaniu gojącym oraz wewnętrznie jako źródło nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT). Nie powinien być stosowany doustnie w innych przetworach niż olej. Liście bywają stosowane jako żywność.

**Żywokost lekarski** (*Symphytum officinale* L.) *Boraginaceae*. Żywokost lekarski był stosowany w leczeniu, jednakże z uwagi na zawartość alkaloidów został wycofany z obrotu. Jest obecnie składnikiem różnego rodzaju kremów i maści dostępnych w obrocie (brak danych o zawartości alkaloidów pirolizydynowych w tego rodzaju produktach).

**Lepięznik różowy** (*Petasites hybridus* L.) *Asteraceae*. Lepięznik różowy w Stanach Zjednoczonych jest składnikiem suplementów diety stosowanych w terapii migreny (np. Petadolex).

Wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego zagrożeń związanych z PA zawarto w załączniku 6. Kryterium doboru prac stanowiły: rok opublikowania, który mieścił się w przedziale czasowym ostatniego dziesięciolecia (2000 – 2010), język, w jakim dostępna jest publikacja (angielski, polski) oraz zakres tematyczny pracy, który powinien być związany z badanym zagadnieniem. Grupa związków chemicznych obejmujących alkaloidy pirolizydynowe jest bardzo duża, dlatego wybrano jedną substancję wykazującą działanie toksyczne (podobnie jak poprzednim przeglądem), co umożliwi też dokonanie porównania obydwu przeglądów. Na podstawie wcześniej analizowanych dokumentów wybrano najbardziej rozpowszechnioną substancję o potwierdzonych właściwościach toksycznych - senecioninę (SCO).

Z przeglądu wykluczono artykuły nie posiadające streszczenia. W przeglądzie nie ujęto artykułów związanych z działaniami niepożądanymi.

Przegląd danych naukowych związanych z alkaloidami pirolizydynowymi wykazał stosunkowo mało nowych prac, które dotyczyłyby zagadnień związanych z toksycznością tej grupy związków. Jest to zgodne z przypuszczeniami, gdyż już ponad 30 lat temu opisywano zagrożenie związane z tą grupą związków oraz wprowadzano ograniczenia w dawkowaniu dobowym i czasie stosowania surowców roślinnych zawierających PA. Te kroki spowodowały poprawę bezpieczeństwa i ograniczyły liczbę nowych zatruć.

Mała liczba nowych publikacji obejmujących tą grupę związków potwierdza również obserwacje niektórych autorów, którzy stwierdzali, że objawy zatrucia PA mogą być maskowane i trudne do powiązania z surowcami zawierającymi PA, które są cały czas powszechnie stosowane, również jako środki spożywcze. Znaczenie ma w tym przypadku także duża zmienność zawartości tych związków w różnych gatunkach roślin, co przy braku analizy jakościowej środków spożywczych, nie identyfikuje w sposób właściwy występującego zagrożenia.



## **I.6. Model oceny ryzyka związany ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego**

W nawiązaniu do opisanych substancji toksycznych obecnych w opisanych surowcach roślinnych, przedstawiono poniżej zagadnienie kwantyfikacji zagrożenia związanego z substancjami pochodzenia naturalnego.

Ocena ryzyka jest obecna w wielu dziedzinach naszego życia, w tym jest związana zarówno ze stanem zdrowia (*health risk*) jak i ekonomią (*financial risk*). Modele oceny ryzyka są szeroko stosowane: od ubezpieczeń pojedynczych ludzi po planowanie rozwoju wielkich korporacji.

Na temat ryzyka związanego ze stosowaniem poszczególnych surowców roślinnych istnieje dużo danych (przykładem jest dokonana analiza dla AA). Przypadki działań niepożądanych i interakcji opisywano zarówno w literaturze naukowej jak i prasie codziennej. W odniesieniu do substancji pochodzenia roślinnego, pozostaje jednak element związany z ryzykiem, który nie został dostatecznie opisany i zbadany. Jest to kwantyfikacja ryzyka (ocena zagrożenia) oraz metody porównywania ryzyka (zagrożenia) związanego z różnymi substancjami roślinnymi lub substancjami o działaniu toksycznym obecnych w roślinach (Różański i Widy-Tyszkiewicz 2010).

W przypadku substancji syntetycznych stosowanych w leczeniu dysponujemy dużą ilością danych, które można wykorzystać w ocenie zagrożenia. Źródła tych danych pochodzą z badań klinicznych, badań farmakoepidemiologicznych oraz *Pharmacovigilance*. Dla produktów pochodzenia roślinnego nie dysponujemy wystarczającą liczbą danych z badań klinicznych (Randomised Clinical Trails - RCTs). Dla suplementów diety tego rodzaju badania w ogóle nie są wymagane (Ernst 2007). Dlatego też dla większości produktów pochodzenia naturalnego nie można określić bezwzględnego zwiększenia korzyści - ABI (Absolute Benefit Increase) jak i bezwzględnego zwiększenia ryzyka - ARI (Absolute Risk Increase) stosowania. Tylko nieliczne substancje pochodzenia roślinnego (np. sennozydy) uzyskały status substancji o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, dla których dysponujemy danymi klinicznymi.

Jako podstawę modelu oceny zagrożenia (*threat*) dla substancji pochodzenia roślinnego wykorzystany zostanie powszechnie stosowany model matematyczny:  $risk =$

(*probability of event occurring*) x (*impact of event occurring*). Analiza ryzyka sprowadza się do trzech ogólnych pytań, co się może wydarzyć?, w jakim stopniu jest to prawdopodobne?, oraz co się stanie jak się wydarzy i jakie będą tego konsekwencje (Różański i Widy-Tyszkiewicz 2010).

Ryzyko można opisać wzorem  $R=\{<s_i, p_i, x_i>\}$ ,  $i=1,2 \dots N$ , gdzie  $s_i$  to opis scenariusza,  $p_i$  prawdopodobieństwo wystąpienia tego scenariusza, oraz  $x_i$  konsekwencje jego wystąpienia (Kaplan 1981).

Model ten stosowany powszechnie od oceny ryzyka, może być wykorzystany i rozbudowany na potrzeby ochrony bezpieczeństwa zdrowia publicznego. Jako zmienna, dodatkowo mająca wpływ na zagrożenie, może być wykorzystana informacja na temat dostępności do danych np. naukowych na temat ryzyka lub zagrożenia dla danej substancji: zagrożenie (*threat*) = *prawdopodobieństwo* x *konsekwencje* x *informacja na temat zagrożenia*.

Przed określeniem zagrożenia dla każdego surowca roślinnego lub substancji obecnej w surowcu roślinnym należy wyznaczyć prawdopodobieństwo wystąpienia zagrożenia oraz konsekwencje zdrowotne, wykorzystując skalę opisową, przykładowo 5 stopniową. Przykładowa skala opisowa została przedstawiona w tabeli 1.

Tabela 1. Zestawienie przykładowej skali opisowej (pięciostopniowej)

KONSEKWENCJE zagrożenia dla zdrowia		PRAWDOPODOBIEŃSTWO wystąpienia zagrożenia		Informacja o zagrożeniu	
Nieistotne	1	Nieprawdopodobne	1	Wyczerpująca	1
Odczuwalne w niewielkim stopniu	2	Bardzo mało prawdopodobne	2	Dobra	2
Umiarkowane	3	Mało prawdopodobne	3	Satysfakcjonująca	3
Duże	4	Umiarkowanie prawdopodobne	4	Niedostateczna	4
Poważne	5	Wielce prawdopodobne	5	Brak	5

W tabeli 2. przedstawiono przykładowe, opisowe określenie konsekwencji wynikających z wystąpienia danego zagrożenia dla surowca roślinnego lub substancji. W kolejnej tabeli 3. przedstawiono określenie prawdopodobieństwa. Elastyczność w dopasowaniu do konkretnych przypadków jest istotna, gdyż zagrożenie często dotyczy nie tylko jednego surowca, ale całej grupy roślin (np. zawierających alkaloidy o działaniu toksycznym), lub zawierających daną substancję chemiczną mogącą wywołać zagrożenie dla zdrowia człowieka.

Tabela 2. Przykładowe określenia konsekwencji wystąpienia zagrożenia.

	Niewymagające leczenia i ustępujące samoistnie.	Niewymagające kontaktu z lekarzem. Ustępujące po lekach OTC itp.	Wymagają kontaktu z lekarzem oraz leczenia.	Wymagające leczenia specjalistycznego lub operacyjnego.	Nieleczone mogą prowadzić do zgonu.
Nieistotne	+	-	-	-	-
Odczuwalne w niewielkim stopniu	-	+	-	-	-
Umiarkowane	-	-	+	-	-
Duże	-	-	-	+	-
Poważne	-	-	-	-	+

Tabela 3. Przykładowe określone prawdopodobieństwa wystąpienia zagrożenia.

	Obecnie nie dostępny, ale stosowany dawniej.	Dostępny w sprzedaży nieoficjalnej.	Dostępny w sprzedaży oficjalnej w innych krajach.	Dostępny w oficjalnej sprzedaży
Nieprawdopodobne	-	-	-	-
Bardzo mało prawdopodobne	+	-	-	-
Mało prawdopodobne	+	+	-	-
Umiarkowanie prawdopodobne	+	+	+	-
Wielce prawdopodobne	+	+	+	+

Ostatnia zmienna, wprowadzona na potrzeby oceny surowców roślinnych określona jako „informacja o zagrożeniu”, jest pochodną liczby informacji naukowej dostępnej w badanym okresie w wybranych bazach naukowych lub udostępnionej obywatelom przez agencje i inne jednostki państwowe. Przykładowe określenie informacji na temat zagrożenia zawarto w tabeli 4. Po określeniu ilości dostępnej informacji należy określić jej rodzaj (od badań klinicznych po doniesienia zjazdowe i opinie ekspertów), oraz

jakość informacji (w tym, do kogo jest skierowana, czy do lekarzy czy tylko do pacjentów).

Dodatkowo w informacji naukowej można szczegółowo rozpatrywać jakość dowodów (*Levels of evidence*) danych pochodzących z badań oraz liczbę doniesień w założonym okresie czasu.

Przy zastosowaniu następującej przykładowej analizy, można ocenić jakość informacji o zagrożeniu: > dane naukowe (badania kliniczne, przedkliniczne, metaanalizy, bazy danych) - > informacja przedstawiana przez serwisy agencji rządowych (komunikaty dla fachowego personelu medycznego, SPC leków) -> informacja dla pacjenta (ulotki, etykiety) -> informacja w mediach ogólnodostępnych (gazety, tv).

Tabela 4. Przykładowe określenie informacji o zagrożeniu.

	Dane naukowe (bazy danych)	Informacja agencji rządowych	Informacja dla pacjenta / konsumenta	Informacja ogólnodostępna w mediach
Wyczerpująca	+	+	+	+
Dobra	+	+	+	-
Satysfakcjonująca	+	+	-	-
Niedostateczna	+	-	-	-
Brak	-	-	-	-

W celu zobrazowania możliwości zastosowania modelu oceny zagrożenia, przedstawiona zostanie ocena ryzyka oraz analiza porównawcza dla wcześniej omówionych substancji o znanych właściwościach toksycznych, które mogą powodować pojawienie się zagrożenia u ludzi tj.: dla kwasu arystolochowego i alkaloidów pirolizydynowych.

Wykonane przeglądy systematyczne danych naukowych wykazały, że zagadnienie analizy ryzyka jest stosunkowo nowym przedmiotem prac naukowych oraz, szczególnie dla PA, jest niewystarczająco omówione w literaturze. Żadna z analizowanych w przeglądzie systematycznym prac nie zawierała porównania i oceny zagrożenia dwóch różnych substancji pochodzenia roślinnego, które mogą być odpowiedzialne za powstanie zagrożenia dla stosujących je ludzi.

Przyjmując zaproponowane pięciostopniowe skale opisowe oraz przykładowe tabele umożliwiające określenie poszczególnych wartości niezbędnych dla wyznaczenie ryzyka, otrzymano poniższe wyniki. Dla AA konsekwencje wystąpienia zagrożenia

określono jako poważne (5), jednakże prawdopodobieństwo ich wystąpienia określono jako małe prawdopodobne (3). Informacja na temat zagrożenia jest tylko na poziomie dobrym (2). Zagrożenie wynosi w tym przypadku 30 przyjętych umownie jednostek. Prawdopodobieństwo wystąpienia zagrożenia ze strony PA, które wchodzi w skład wielu preparatów stosowanych również jako środki spożywcze, określono jako wysoce prawdopodobne (5). Konsekwencje wystąpienia tego zagrożenia oceniono jako duże (4). Informacja na temat zagrożenia jest jednak tylko na poziomie satysfakcjonującym (3), gdyż nie obejmuje szeregu środków spożywczych, które mogą zawierać PA. Zagrożenie wynosi w tym przypadku 60 jednostek. Przeprowadzona analiza wskazuje, że zagrożenie związane z alkaloidami pirolizydynowymi jest dwukrotnie większe niż dla kwasu arystolochowego.

Przyjmując wartość ryzyka liczoną standardowo, tj. bez parametru zwanego z informacją na temat danego surowca, wyniki można zobrazować w tzw. macierzy ryzyka (ang. *Risk matrix*) przedstawionej na rycinie 4. Wartość dla kwasu arystolochowego wynosi w takim wypadku 15 jednostek, natomiast dla alkaloidów pirolizydynowych 20 jednostek. Wartości te można odnieść do standardowych przedziałów ryzyka podanych w tabeli 5. Analiza wskazuje, że obydwie substancje powodują powstanie wysokiego ryzyka dla zdrowia człowieka.

Wartości ryzyka zostały przedstawione w formie graficznej na rycinie 5.

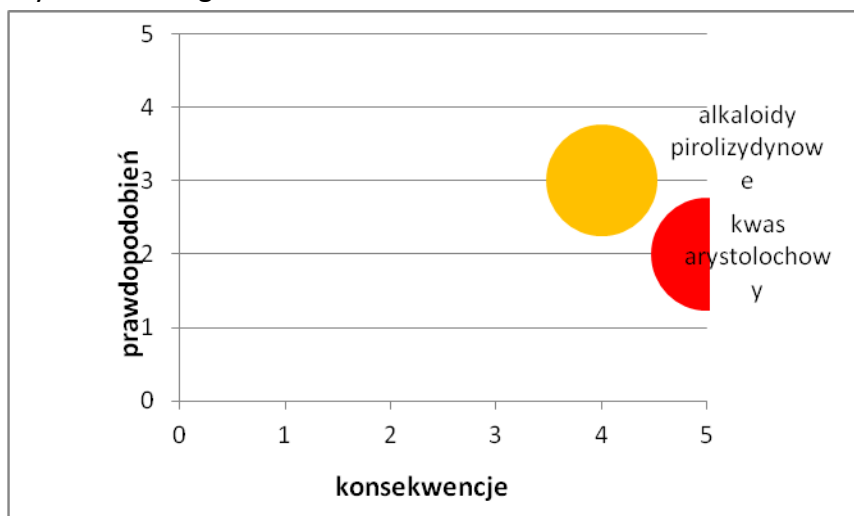
Ryc. 4. Macierz ryzyka (risk matrix); Wartość ryzyka L- low, M – medium, H – high.

Prawdopodobieństwo	5	L	M	M	H	H
	4	L	M	M	H	H
	3	L	L	M	M	M
	2	L	L	L	M	M
	1	L	L	L	L	L
		1	2	3	4	5
	Konsekwencje					

Tabela 5. Wartość ryzyka.

Wartość ryzyka	Ryzyko
Wysoka (H)	> 15
Średnia (M)	9 – 15
Niska (L)	< 9

Ryc. 5. Graficzne przedstawienie ryzyka dla alkaloidów pirolizydynowych oraz kwasu arystolochowego



Zastosowany model oceny zagrożenia wskazuje na czynniki, które mogą mieć wpływ na wystąpienie danego zagrożenia oraz daje możliwość dokonania porównania zagrożenia dla kilku surowców roślinnych, lub grup surowców roślinnych o znanych właściwościach toksycznych. Przedstawione wyniki przedstawiają wpływ informacji na prawdopodobieństwo wystąpienia zagrożenia. Dzięki dużemu wpływowi na ilość informacji o zagrożeniu, możemy ograniczyć ryzyko. Jedynym parametrem, który niestety pozostanie niezmienny są konsekwencje wystąpienia zagrożenia dla zdrowia człowieka.

### I. 7. Monitorowanie działań niepożądanych surowców roślinnych

Monitorowanie bezpieczeństwa stosowania leków roślinnych omówione zostanie nie w kategorii zagrożenia toksykologicznego, tj. liczby działań niepożądanych, które wywołuje stosowanie danej substancji, a w kategorii funkcjonowania tego systemu, w odniesieniu do leków pochodzenia naturalnego. W chwili obecnej system monitorowania bezpieczeństwa stosowania leków w Polsce jak, i Europie jest zgodny z wymogami Dyrektywy UE Nr 2001/83. Pomimo tego, że system ten szczególnie dla leków roślinnych prowadzony jest od niedawna, to w prawie europejskim projektowana jest zmiana w zakresie monitorowania bezpieczeństwa stosowania tej grupy produktów leczniczych. Proponowane zmiany mają poprawić obecny system

zbierania danych, a także ich oceny i wpływu na leki znajdujące się w obrocie. Dotyczy to również leków roślinnych, które są podporządkowane tym samym zasadom, jak i leki syntetyczne.

Leki pochodzenia naturalnego, za wyjątkiem nielicznych silnie działających, są zazwyczaj stosowane samodzielnie przez chorych bez wiedzy lekarza. Potwierdza to polskie oraz europejskie prawodawstwo farmaceutyczne, w którym produkty lecznicze roślinne definiowane są, jako przeznaczone do samodzielnego stosowania przez chorego. Szczególnie dotyczy to tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych, dla których jest to wymogiem.

Obecny system monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, nie jest jednak wystarczający do zebrania danych o wszystkich występujących działaniach niepożądanych, jakie związane są ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego. Potwierdza to wiele doniesień naukowych.

W ostatnim okresie, dużo surowców roślinnych pojawiło się w suplementach diety, a nawet w kategorii wyrobów medycznych, co w znacznym stopniu rozszerzyło ich dostępność, a jednocześnie zmniejszyło możliwości kontroli nad ich stosowaniem. Niestety istniejące regulacje prawne dopuszczają jedynie kontrolowanie produktów leczniczych i monitorowanie ich działań niepożądanych. Środki spożywcze nie są objęte tak dokładnym systemem monitorowania. Zagadnienia związane z monitorowaniem bezpieczeństwa suplementów diety pochodzenia naturalnego określa natomiast dość szczegółowo FDA, co związane jest ze specyfiką rynku produktów pochodzenia naturalnego na kontynencie północnoamerykańskim.

Doniesienia spontaniczne są jednym z lepszych i skuteczniejszych metod identyfikowania działań niepożądanych (Adverse Drug Reactions - ADRs) w fazie po wprowadzeniu leku do obrotu (faza „postmarketingowa”). W badaniu przeprowadzonym we Francji wykorzystano dane z 3 badań farmakoepidemiologicznych. W każdym z nich wyszczególniono liczbę hospitalizacji spowodowaną przez przyjmowanie leku. Liczby te porównano następnie z ilością doniesień spontanicznych odnotowanych przez francuski system monitorowania bezpieczeństwa w tym samym okresie oraz z tego samego terenu. Na podstawie badań okazało się, że zgłaszanych jest nie więcej niż 5% poważnych działań niepożądanych (Bégaud i wsp. 2002).

W przypadku leków roślinnych liczba niezgłoszonych ADRs może być znacznie większa (Barnes 1998; Cuzzolin i wsp. 2006; Ernst 2006).

W wielu społeczeństwach zarówno w Europie, jak i w Ameryce Północnej, przyjęto się mylne założenie, że terapia prowadzona lekiem roślinnym (naturalnym) z założenia jest bezpieczna.

Publikowane badania potwierdzają, że problem występowania działań niepożądanych leków roślinnych istnieje. Szczególnie dotyczy to faktu nie informowania personelu medycznego o wystąpieniu działania niepożądanego (Cuzzolin i wsp. 2006; Ernst 2006). Przeprowadzono badanie ankietowe, analizujące związek pomiędzy stosowaniem substancji roślinnych (pojedynczo jak i w połączeniach) z występowaniem działań niepożądanych, w grupie kobiet stosujących leki roślinne (Włochy). Z grupy 1063 kobiet, w wywiadzie wzięło udział 1044, z tego 491 (47%) potwierdziło stosowanie produktów roślinnych w ciągu ostatniego roku. 272 kobiety (55,4%) stosowały tylko leki roślinne, 219 (44,6%) leki konwencjonalne syntetyczne. Stosowano 73 różne produkty roślinne, 32 były stosowane w połączeniu z terapią konwencjonalną. Dla 47 kobiet z 491 (9,6%) odnotowano działania niepożądane: 22 po zastosowaniu leków roślinnych (8,1%), 25 po zastosowaniu połączeń z terapią konwencjonalną (11,4%). Działania niepożądane objawiały się głównie dolegliwościami żołądkowo-jelitowymi, sercowo-naczyniowymi, dermatologicznymi i neurologicznymi. Leki, które przyjmowane były równocześnie oraz mające potencjalny wpływ na wystąpienie objawów niepożądanych to: NLPZ, antybiotyki, benzodiazepiny, leki hipotensyjne oraz doustne środki antykoncepcyjne. W pięciu przypadkach (10%) były to działania na tyle poważne, że wymagały hospitalizacji. W 29 przypadkach na 47 (61,7%) działania niepożądane nie zostały zgłoszone lekarzowi. W konkluzji tego badania stwierdzono, że pacjenci uznają tego rodzaju leczenie za bezpieczne i niewymagające nadzoru lekarza (Cuzzolin i wsp. 2006).

Ocena innych badaczy również potwierdza utożsamianie zagrożenia z samodzielnym stosowaniem leków roślinnych przez pacjentów, bez kontroli lekarza nad prowadzoną terapią, a lekarze zazwyczaj nie są informowani o działaniach niepożądanych (nawet poważnych) (Eisenberg i wsp. 1998; Haefeli i wsp. 2004).

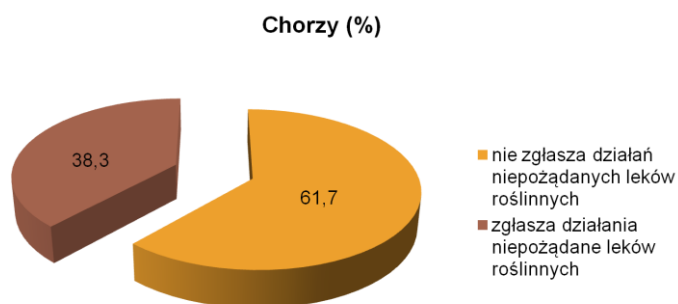


Działania niepożądane często towarzyszą równoczesnemu przyjmowaniu leków roślinnych w trakcie prowadzonej terapii lekiem syntetycznym, o czym nie jest informowany lekarz (Werneke i wsp. 2004).

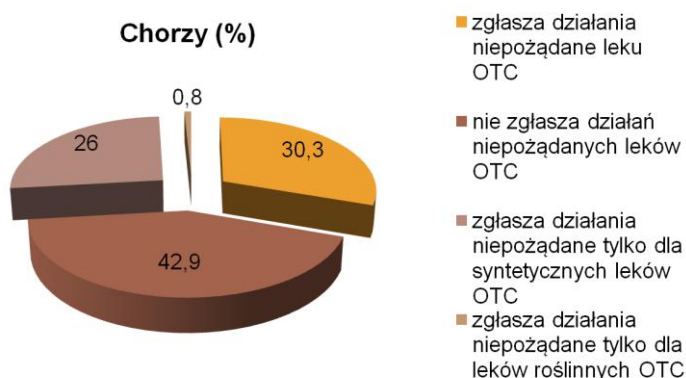
Niektórzy autorzy jako główną przyczynę zagrożenia związaną z działaniami niepożądanymi, wymieniają brak wystarczających danych na temat bezpieczeństwa stosowania danego leku w momencie jego wprowadzenia na rynek. Wynika to ich zdaniem z ograniczeń obecnego systemu rejestracji leku, a w szczególności z braku badań na wystarczająco licznej grupie pacjentów. System rejestracji leków, mający zapewnić bezpieczeństwo stosowania składa się z badań przedklinicznych, 3 faz badań klinicznych oraz badań postmarketingowych – w sumie stanowi to ograniczoną grupę od 500 – 3000 pacjentów, którzy zostali przebadani przez dopuszczeniem leku do obrotu (Strom 2006).

Na rycinie 6. oraz 7. przedstawiono w sposób graficzny odsetek osób, które zgłaszały działania niepożądane dla leków roślinnych w Wielkiej Brytanii i we Włoszech, odpowiednio w 1998 i 2006 roku (Barnes 1998; Cuzzolin i wsp. 2006).

Ryc. 6. Działania niepożądane w 1998 roku (Barnes 1998).



Ryc. 7. Działania niepożądane w 2006 roku (Cuzzolin i wsp., 2006)



Przedstawione dane wskazują, że liczba osób, która nie zgłasza działań niepożądanych dla roślinnych produktów leczniczych nie zmniejsza się i utrzymuje się na niebezpiecznie wysokim poziomie około 60 % badanej populacji.

Zjawisko to zostało poddane analizie w przeprowadzonym w ramach niniejszej pracy badaniu ankietowym, jako pierwsze zidentyfikowane ryzyko związane ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego.

Należy podkreślić, że podobnie jak w przypadku innych zagadnień związanych z bezpieczeństwem produktów pochodzenia naturalnego, jest ono szczególnie istotne dla populacji pacjentów stosujących równocześnie leki kardiologiczne oraz substancje roślinne (Róžański i Widy-Tyszkiewicz 2010). Wpływ substancji roślinnych na działanie układu sercowo-naczyniowego wynika z ich właściwości farmakologicznych.

Na przykład produkty pochodzenia naturalnego o właściwościach przeczyszczających (surowce antranoidowe), długotrwale podawane mogą doprowadzić do zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej organizmu. Biegunka może spowodować utratę jonów potasu, co w następstwie skutkuje dolegliwościami sercowo-naczyniowymi oraz osłabieniem napięcia mięśniowego. Objawy tego rodzaju mogą nasilać równocześnie stosowane glikozydy kardenolidowe, diuretyki, kortykosteroidy oraz korzeń lukrecji. Sposobem na ograniczenie zagrożenia z tym związanego są ostrzeżenia zamieszczone w drukach informacyjnych, w tym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) przeznaczonej dla fachowego personelu medycznego. Informacje dotyczące tego rodzaju działań niepożądanych oraz ostrzeżenia ujęte zostały w monografiach surowców antranoidowych, które opracowała EMA.

### **1.8. Interakcje surowców roślinnych z lekami**

Niektóre z substancji obecnych w surowcach roślinnych poprzez swoje działanie farmakologiczne, mogą wywoływać zagrażające zdrowiu i życiu pacjentów interakcje z równocześnie stosowanymi lekami syntetycznymi.

Najbardziej znanymi przykładami surowców roślinnych wykazujących interakcje z lekami syntetycznymi są: ziele dziurawca (*Hyperici herba*), liść miłorzębu (*Ginkgo*

*bilobae folium*), korzeń lukrecji (*Glycyrrhizae radix*) oraz korzenia żeń-szeń (*Ginseng radix*) (Gardiner i wsp. 2008; Izzo i Ernst 2001; Skalli i wsp. 2007).

Jak już wspomniano omawiając zagadnienia związane z działaniami niepożądanymi, szczególnie istotne dla zdrowia są interakcje surowców roślinnych z lekami syntetycznymi stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Interakcje tego rodzaju są dość dobrze zbadane.

Analiza danych z bazy Medline z lat 1996 – 2003 wykazała, że z badanego okresu pochodzą opisy 43 przypadków interakcji oraz 8 badań klinicznych związanych z interakcjami pomiędzy lekami syntetycznymi stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego a preparatami pochodzenia roślinnego. Dokonana analiza wykazała, że najczęściej występujące interakcje dotyczyły warfaryny stosowanej z surowcami roślinnymi takim jak: liść boldo (*Peumus boldus*), kozieradka (*Trigonella foenum-graecum*), czosnek (*Allium sativum*), szalwia czerwonokorzeniowa (*Salvia miltiorrhiza* - Danshen), harpagofytum „czarci pazur” (*Harpagophytum procumbens* - Devil's claw), dzięgiel chiński (*Angelica sinensis* - Don quai), liść miłorzębu (*Ginkgo biloba*), melonowiec właściwy (*Carica papaya*), kolcowój (*Lycium*), mango (*Mangifera*), żeń-szeń (*Panax ginseng*), zielona herbata (*Camellia sinensis*), soja (*Glycine max*) i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) (Nutescu i wsp. 2006).

Jak podkreśla wielu autorów za grupę szczególnie narażoną na występowanie interakcji z środkami roślinnymi należy uznać pacjentów stosujący leki przeciwkrzepliwe. Ta grupa chorych powinna otrzymywać szczególnie wyczerpującą informację na temat możliwych interakcji z surowcami roślinnymi (Nutescu i wsp. 2006, Spolarich i Andrews 2007).

Innym przykładem leku z grupy stosowanej w schorzeniach kardiologicznych, dla którego odnotowano wiele interakcji z substancjami roślinnymi jest digoksyna. Wykazuje ona m.in. interakcje z ziołem dziurawca, szalwią czerwonokorzeniową, żeń-szeniem.

Zmianę stężenia statyn w surowicy (simwastatyny i lowastatyny) stwierdzano po zastosowaniu ziela dziurawca i otrąb. Z innych rodzajów interakcji należy wymienić możliwość wystąpienia nadciśnienia tętniczego po jednoczesnym przyjęciu miłorzębu i moczopędnych leków tiazydowych, hipokaliemii po zastosowaniu lukrecji i leków stosowanych w nadciśnieniu (Izzo i wsp. 2005).

Należy podkreślić również fakt, że interakcje są szczególnie groźne dla dzieci (Babu i wsp. 2005), osób przewlekle chorych, osób z osłabionym układem immunologicznym, w podeszłym wieku (Awang i Fugh-Berman 2002).

Istnieje kilka surowców roślinnych np. dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), które zostały dość dokładnie scharakteryzowane w zakresie interakcji z lekami syntetycznymi, a szczególnie ze stosowanymi w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Jednak źródłem zagrożenia mającym bezpośredni wpływ na bezpieczeństwo, nie jest w tym wypadku fakt, czy dany surowiec wykazuje interakcje, ale to czy pacjent otrzymał na ten temat właściwe ostrzeżenia, oraz czy jest świadomy zagrożenia związanego ze stosowaniem różnych rodzajów preparatów łącznie z terapią konwencjonalną (lekami: przeciwzakrzepowymi, nasercowymi, hipoglikemicznymi oraz przeciwwirusowymi). Z tego powodu największe zagrożenie będą stwarzać surowce roślinne, które mimo aktywności farmakologicznej są stosowane jako środki spożywcze.

Dane na temat interakcji nie są dostępne dla wszystkich surowców roślinnych zastosowanych w suplementach diety, gdyż procedury dopuszczania do obrotu środków spożywczych nie wymagają przeprowadzenia badań w tym zakresie. Wiele z interakcji opisano wyłącznie w oparciu o przypadki kazuistyczne. Z tego powodu autorzy publikacji naukowych zalecają rozpoczęcie badań już na wstępnym etapie testów przedklinicznych (*in vitro*) (Zhou i wsp. 2007). Zaleca się też przeprowadzanie badań na zwierzętach, które mogą udokumentować możliwość wystąpienia interakcji (Chavez i wsp. 2006).

Nieliczne surowce roślinne posiadające udokumentowane badaniami informacje na temat występowania interakcji są składnikami leków o ugruntowanym zastosowaniu medycznym. Przykładem surowca posiadającego udokumentowane dane na temat interakcji jest dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), należący do rodziny dziurawcowatych (*Hypericaceae*), stosowany zarówno w postaci przetworów (wyciągów) jak i naparów. W jego składzie chemicznym znajduje się związek antranoidowy – hyperycyna, flawonoidy, wśród których głównym związkiem jest hiperozyd, olejek eteryczny oraz pochodna floroglucyny – hyperforyna. Dziurawiec może osłabiać działanie (zmniejszając stężenie we krwi) m.in. cyklosporyny, amitryptyliny, indinawiru, warfaryny, fenprokumonu, werapamilu, digoksyny oraz

teofiliny. Wywołuje również interakcje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, loperamidem oraz selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny.

Podobnie dokładnie scharakteryzowany jest miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*), zawierający flawonoidy i seskwiterpeny. Wśród seskwiterpenów ważnym związkiem jest bilobalid, który może spowodować krwawienia w przypadku, gdy stosowany jest z warfaryną, lub podwyższyć ciśnienie tętnicze, jeżeli stosowany jest z tiazydowymi lekami moczopędnymi.

Interakcje opisano również dla powszechnie stosowanego w codziennej diecie czosnku (*Allium sativum*), oraz korzenia kava-kava (*Piper methysticum*), który jest odpowiedzialny za wystąpienie ciężkich uszkodzeń wątroby, w tym zapalenia wątroby, marskości i jej niewydolności (Izzo i Ernst 2001, Skalli i wsp. 2007, Gardiner i wsp. 2008).

Największe zagrożenie interakcjami dotyczy surowców roślinnych obecnych w żywności, gdyż przepisy prawa w zakresie oznakowania żywności nie nakazują podawania informacji na temat ewentualnych interakcji. Szczególnie dotyczy to suplementów diety, które mają składy porównywalne do leków roślinnych.

W załączniku 7 przedstawiono wybrane surowce roślinne, które mogą być obecne w żywności oraz które są odpowiedzialne za interakcje z lekami syntetycznymi. Dane na temat surowców roślinnych zestawiono na podstawie informacji zbieranych przez jedno ze stowarzyszeń wytwórców żywności - EHIA (EUROPEAN HERBAL INFUSIONS ASSOCIATION): *Inventory list of herbals considered as food*, ([http://www.ehia-online.org/documents/Inventory\\_list\\_of\\_herbals\\_considered\\_as\\_food\\_2008.pdf](http://www.ehia-online.org/documents/Inventory_list_of_herbals_considered_as_food_2008.pdf)).

Obecnie najbardziej aktualnym źródłem informacji na temat interakcji surowców roślinnych są monografie wspólnotowe EMA. Do każdej monografii dołączony jest raport przygotowany przez eksperta, szczegółowo oceniający wszystkie dostępne dane zarówno z badań przedklinicznych i klinicznych, także w zakresie interakcji. Warto podkreślić, że EMA rozpoczęła publikowanie napisanych w bardziej „przystępny” sposób raportów skierowanych do pacjentów, które również obejmą informacje na temat interakcji.

Zagadnienie interakcji jest jednym z elementów poddanych analizie w przeprowadzonym badaniu ankietowym. Zebrane dane wskazują, że poprawa komunikacji lekarza z pacjentem oraz zwiększenie świadomości zarówno lekarzy jak i

pacjentów, co do właściwości produktów roślinnych, jest podstawowym elementem działań prowadzących do poprawy bezpieczeństwa stosowania produktów pochodzenia naturalnego.

## II. Cele pracy

1. Przeprowadzenie systematycznego przeglądu artykułów dotyczących stosowania medycyny alternatywnej i/lub komplementarnej w Europie i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, który posłużył zaprojektowaniu drugiej, badawczej części pracy.
2. Ankietowa ocena problematyki związanej z zastosowaniem substancji pochodzenia roślinnego w grupie lekarzy, pacjentów i studentów medycyny, w tym:
  - a. określenie skali zjawiska stosowania produktów pochodzenia roślinnego w poszczególnych grupach respondentów,
  - b. zdefiniowanie zagrożeń wynikających ze stosowania produktów pochodzenia roślinnego a związanych z występowaniem działań niepożądanych, interakcji z lekami syntetycznymi oraz braku przepływu informacji na temat stosowania leków roślinnych między pacjentem a lekarzem,
  - c. określenie najczęściej wykorzystywanych przez poszczególne grupy respondentów źródeł informacji o produktach pochodzenia roślinnego oraz ocena wiedzy i oczekiwań związanych z dostępnością takich danych w grupie lekarzy i studentów.

W analizie zostaną uwzględnione dane demograficzne (wiek, płeć) badanych grup oraz rodzaj specjalizacji badanych lekarzy.

### III. Materiały i metody

W celu ustalenia rodzaju badania, które będzie najbardziej odpowiednie dla oceny wiedzy i postaw badanych grup respondentów zastosowano standardowy proces projektowania. Proces ten składa się z analizy i określenia problemu badawczego, wstępnego zaprojektowania procesu doboru próby oraz wyboru form pomiaru wtórnych i pierwotnych źródeł informacji (Kaczmarczyk 1995).

Zakres tematyczny pytań został dostosowany do konkretnej grupy respondentów, tj. lekarzy, pacjentów oraz studentów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Na etapie projektowania badania wytypowano surowce roślinne, które (również teoretycznie) mogą stanowić zagrożenie dla pacjentów w związku z możliwością wystąpienia interakcji z lekami syntetycznymi, np. miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*), żeń-szeń właściwy (*Panax ginseng*), dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), czosnek zwyczajny (*Allium sativum*), lukrecja gładka (*Glycyrrhiza glabra*) (Ulbricht i wsp. 2008).

Etap projektowania badania związany z wyborem odpowiedniego źródła informacji, poprzedził przegląd systematyczny danych literaturowych znajdujących się w bazie MEDLINE (PubMed) i obejmujący okres ostatnich 10 lat (2000 – 2010). Sposób dokonania przeglądu systematycznego oparto o wytyczne, które stosowane są w ramach *Medycyny opartej na dowodach naukowych (Evidence Based Medicine - EBM)*. Możliwość zastosowania wytycznych EBM dla leków roślinnych została potwierdzona przez wielu autorów (Ernst 2000; Bubela 2008; Różański i Widy-Tyszkiewicz 2007). Sposób dokonania przeglądu systematycznego porównano również z wytycznymi publikowanymi przez *The Cochrane Collaboration* (Higgins i Green 2009).

Wyniki przeglądu systematycznego zawarto w załączniku 8, w tym przedstawiono listę publikacji w bazie MEDLINE (PubMed) z ostatnich 10 lat (2000 – 2010) oraz liczbę prac objętych przeglądem systematycznym. Kryterium doboru prac objętych przeglądem stanowiły następujące czynniki: rok opublikowania (2000 – 2010), język w jakim dostępna jest publikacja (angielski, polski) oraz zakres tematyczny, który powinien być związany z badanym zagadnieniem (badanie w formie wywiadu, ankiety, przegląd tego rodzaju badań). Z przeglądu wykluczono artykuły pozbawione streszczenia.



Systematyczny przegląd literatury wykazał znaczną liczbę publikacji dotyczących badanego zagadnienia, szczególnie w zakresie komunikacji lekarza z pacjentem. Zastosowano kilka kategorii słów kluczowych, w celu dokładnej analizy dostępnych danych naukowych. Wyniki przeglądu omówiono w poszczególnych kategoriach słów kluczowych.

Analiza danych w kategorii słowa kluczowego „*complementary medicine*” (Załącznik 9) wskazuje, że ponad połowa badań prowadzona była w Stanach Zjednoczonych (56%). Analiza rodzajów prowadzonych badań wskazuje, że przeważały ankiety pisemne (40%). Bardzo zbliżone wyniki uzyskano w analizie danych w kategorii „*complementary and alternative medicine*” (Załącznik 10). Tylko jedno z analizowanych badań przeprowadzono w Polsce (Dulęba i wsp. 2008). Potwierdza to potrzebę wykonywania tego rodzaju badań w naszym kraju, gdyż jest on dużym rynkiem leków i preparatów roślinnych (czwarty rynek Europy pod względem sprzedaży). Ponadto w Polsce jest ugruntowana tradycja „*ziołolecznictwa*”, która nie pozwala na bezpośrednie przekładanie rozwiązań z innych rynków, w których, tak jak na przykład w Stanach Zjednoczonych, dominują suplementy diety. Potwierdza to przeprowadzona analiza literatury wskazująca, że w Ameryce Północnej większość produktów pochodzenia naturalnego zaklasyfikowana jest w kategorii CAM tj. *Complementary and Alternative Medicine*. CAM jest bardziej precyzyjnym słowem kluczowym niż „*complementary medicine*” użyte w pierwszym przeglądzie (większy procent wyników w przeglądzie systematycznym). Z różnic w stosunku do rynku polskiego warto podkreślić, iż niektóre z badań obejmowały grupę tzw. „*CAM practitioners*”, czyli osób zajmujących się stosowaniem alternatywnych i niekonwencjonalnych metod. Grupa ta nie zalicza się jednak do fachowego personelu medycznego i nie ma również jej odpowiednika w Polsce.

Kolejnym analizowanym zagadnieniem związanym z etapem projektowania był dobór liczebności grupy badanej. W celu łatwiejszego podziału i zobrazowania zagadnienia dokonano podziału na następujące przedziały o wzrastającej wartości (n): 0 – 50, 51 – 150, 151 – 300, 301 – 500, 501 – 750, 751 – 1050, powyżej 1051. Najwięcej badań (25%) znalazło się w przedziałach (n): 51 – 151 oraz powyżej 1050. Świadczy to o stosowaniu dwóch strategii wykonywania badań. Pierwsza to forma ankiety anonimowej lub wywiadu szczegółowego, które skierowane są do konkretnej grupy

badanej np. lekarzy jednej specjalności, chorych z określoną jednostką chorobową. Druga to badania otwarte skierowane do dużej ilości ankietowanych, nieograniczonej bardziej konkretnymi kryteriami, np., populacja z danego rejonu, chorzy (ale bez określonej jednostki chorobowej). Badania populacji powyżej tysiąca osób stanowią również element szerszej oceny sytuacji zdrowotnej w niektórych krajach. W USA prowadzone są coroczne badania przez Narodowy Instytut Zdrowia - NHIS (*National Health Interview Survey*), których wyniki wykorzystywane są przez wielu badaczy w analizach związanych m.in. ze stosowaniem CAM (Chao i wsp. 2008; Kennedy i wsp. 2008; Metha 2007). Również techniki wykonywania badań oraz zbierania danych różnią się w zależności od liczby respondentów. Do badania dużych populacji wykorzystywane są formularze dostępne w internecie (*on-line forms*), ankiety elektroniczne przesyłane e-mailem, badania przy użyciu „call center”.

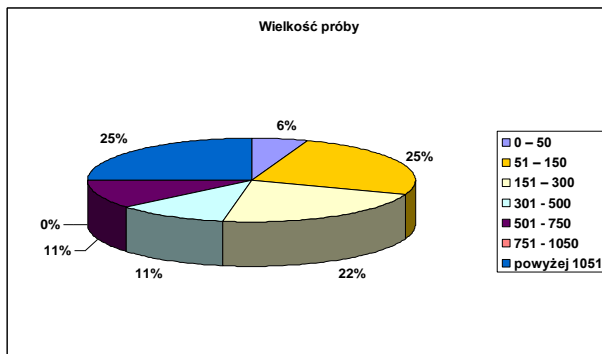
Przegląd systematyczny wykazał, że w odniesieniu do rodzaju wykonywanego badania, w większości z prac zastosowano formę anonimowej ankiety (59%).

Poniżej na rycie 8. przedstawiono informacje na temat kraju, w którym prowadzone było badanie w kategorii słowa kluczowego „*Complementary and Alternative Medicine*”. Na następnych rycinach 9. i 10. przedstawiono wielkość próby badanej oraz rodzaj badania.

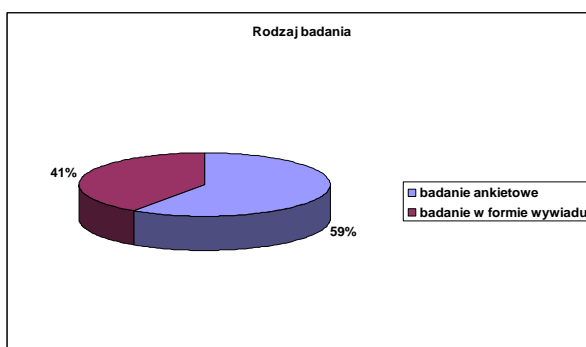
Ryc. 8. Kraj w którym przeprowadzono badanie „*Complementary and Alternative Medicine*”



Ryc. 9. Wielkość próby badanej „Complementary and Alternative Medicine”.

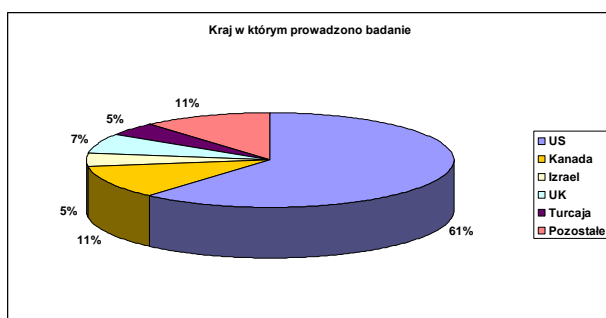


Ryc. 10. Rodzaj badania „Complementary and Alternative Medicine” .

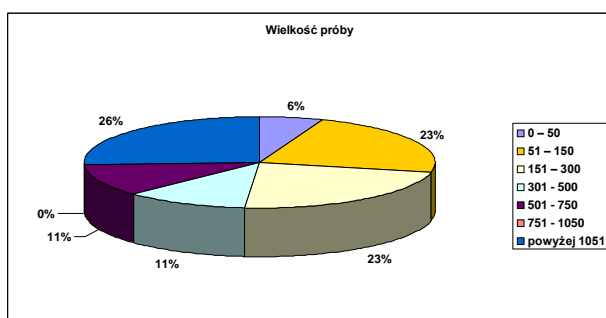


Analiza danych w kategorii słowa kluczowego *herbal drug, herbal medicine* (Załącznik 11) również wskazuje, że zdecydowana większość badań prowadzona była w Stanach Zjednoczonych. Natomiast w odniesieniu do liczebności próby badawczej, najwięcej badań (26%) procent znalazło się w grupie powyżej tysiąca osób, równie wysoki procent (23%) przypadł grupom 51 – 150 oraz 151 – 300. Zdecydowaną przewagę miały anonimowe badania ankietowe (73%). Rycina 11. przedstawia kraj, w którym prowadzone było badanie. Na kolejnych rycinach 12 i 13, przedstawiono wielkość populacji badanej oraz rodzaj badania, w kategorii słowa kluczowego *herbal drug, herbal medicine*.

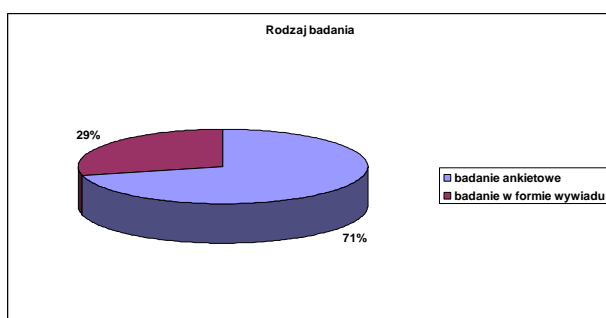
Ryc. 11. Kraj w którym prowadzono badanie „herbal drug, herbal medicine”



Ryc. 12. Wielkość próby badanej „herbal drug, herbal medicine”



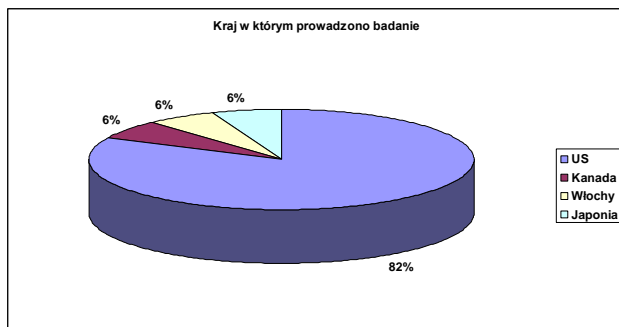
Ryc. 13. Rodzaj badania „herbal drug, herbal medicine”



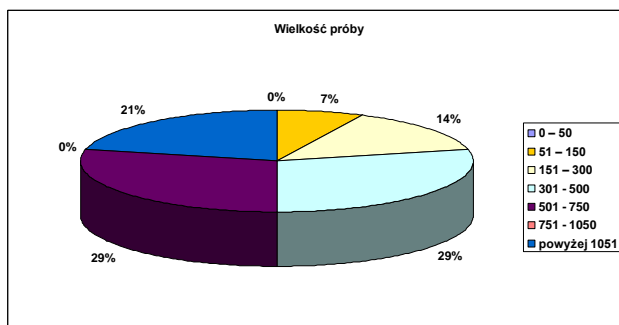
Analiza danych w kategorii słowa kluczowego *food supplement(s)* (Załącznik 12) wskazuje podobnie jak to miało miejsce w poprzednich kategoriach słów kluczowych, że większość badań przeprowadzona została w Stanach Zjednoczonych. W odniesieniu do wielkości próby badanej, to najwięcej (29%) zawierało się w przedziale (n): 301 – 500 oraz 501 – 750. Zdecydowaną przewagę miały anonimowe badania ankietowe (71%).

Poniżej przedstawiono ryciny dotyczące kategorii słowa kluczowego *food supplement(s)* odnoszące się do kraju (rycina 14), w którym powstało badania, wielkości grupy badanej (rycina 15) oraz rodzaju badania (rycina 16).

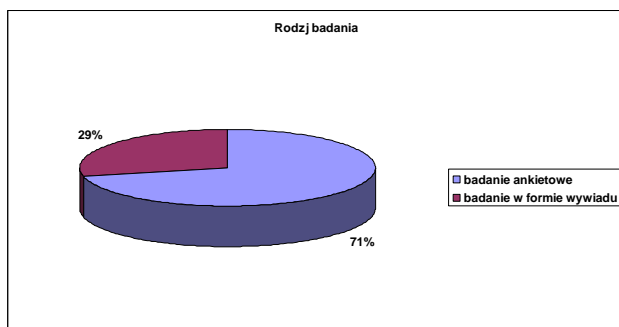
Ryc. 14. Kraj w którym prowadzono badanie „*food supplement(s)*”



Ryc. 15 Wielkość próby badanej „*food supplement(s)*”



Ryc. 16. Rodzaj badania „*food supplement(s)*”



Podsumowując uzyskane wyniki analizy systematycznej danych literaturowych w czterech kategoriach słów kluczowych: „*complementary medicine*”, „*complementary and alternative medicine*”, „*herbal drug, herbal medicine*”, „*food supplement(s)*” można stwierdzić, że większość z analizowanych publikacji naukowych pochodzi z kontynentu Północno Amerykańskiego, w tym najwięcej prac opublikowano w Stanach Zjednoczonych. W najbardziej reprezentatywnej kategorii CAM badania prowadzono najczęściej na populacjach (n) od 51 do 300 lub powyżej tysiąca osób. W tej kategorii grupa łącznie obejmująca (n) od 50 – 500 osób stanowiła więcej niż połowę uzyskanych

wyników (58%). Badania prowadzono najczęściej metodą ankiety anonimowej. Pytania, jakie najczęściej kierowane były do lekarzy w analizowanych pozycjach bibliograficznych to: *Jak częste jest stosowanie CAM wśród twoich pacjentów? Jak oceniasz skuteczność terapii CAM? Jak często omawiasz stosowanie tego rodzaju terapii z pacjentami? Czy stosujesz CAM? Czy rekomendujesz CAM rodzinie i znajomym? Jakie są źródła informacji na temat CAM (znajomi, internet, czasopisma i książki)? Czy masz wystarczającą wiedzę by ordynować stosowanie CAM?* Pytania jakie najczęściej były kierowane do pacjentów w analizowanych pracach: *Jakie stosujesz preparaty i jak często? Jakie to są grupy produktów (witaminy i minerały, suplementy diety, leki roślinne)? Co wpłynęło na wybór danego leku / suplementu diety i gdzie go kupiłeś? Czy miałeś doświadczenie z wystąpieniem działania niepożądanego (jeżeli tak to co to był za preparat, jaka była ciężkość tego objawu, czy przekazałeś o tym informację i do kogo? Jakie widzisz zalety CAM a jakie wady, oraz jakie widzisz wady leków syntetycznych?*

Uzyskane wyniki stanowiły podstawę projektowanego badania ankietowego. Przeprowadzona analiza danych literaturowych pozwoliła również określić, które z grup pacjentów są najbardziej narażone na zagrożenia związane z niewłaściwą komunikacją pomiędzy lekarzem i pacjentem, oraz które grupy lekarzy powinny posiadać największy dostęp do wiedzy na temat produktów pochodzenia naturalnego. Grupy pacjentów szczególnie często stosujących CAM to osoby z ciężkimi chorobami przewlekłymi oraz chorobami, na które nie znaleziono skutecznych metod leczenia (Ernst, 2000, Ernst, 2001) Analiza potwierdziła również, że szczególnie często po leki z grupy CAM sięgają pacjenci z grupy powyżej 65 roku życia, oni również stosują najwięcej różnego rodzaju leków OTC i preparatów pochodzenia naturalnego. W tej grupie szczególnie często występuje zjawisko polipragmazji (Loya i wsp. 2009). W celu zanalizowania problemu komunikacji pomiędzy pacjentem a lekarzem, dokonano systematycznego przeglądu MEDLINE (PubMed) z ostatnich 10 lat (2000 – 2010) w odniesieniu do wybranych jednostek chorobowych (Załącznik 13). Kierowano się przy tym wynikami ogólnego przeglądu systematycznego, który wskazał szczególnie częste stosowanie terapii „*alternatywnych i niekonwencjonalnych*” przez pacjentów z chorobami nowotworowymi, HIV. Pacjenci ci są najczęściej niezadowoleni z wyników terapii prowadzonej metodami konwencjonalnymi (Hann i wsp. 2006).

Uzyskane wyniki wskazują, że największe zainteresowanie ze strony badaczy jest związane z zagadnieniem komunikacji pomiędzy lekarzami a pacjentami onkologicznymi. Jest to również największa grupa chorych, która stosuje równocześnie z prowadzoną terapią wiele „alternatywnych” metod leczenia. Zjawisko to jest spowodowane przekonaniem pacjentów, iż niska skuteczność leczenia konwencjonalnego może zostać zastąpiona lub nawet doprowadzić do wyleczenia, po zastosowaniu CAM. Zainteresowanie tym zagadnieniem w badaniach naukowych jest porównywalne w ciągu całego badanego dziesięciolecia. Uzyskane wyniki wskazują na małą liczbę prac badawczych z Europy, oraz co jest nie mniej istotne niewielkie zainteresowanie tą tematyką w Polsce. Analiza danych literaturowych pozwoliła również zanalizować przykładowe zagadnienia, które poruszane były w ankietach, a także przykładowe pytania, które zawarto w kwestionariuszach ankietowych. Analiza danych w kategorii „HIV”, pomimo dużej liczby artykułów na temat stosowania CAM przez tą grupę pacjentów, wykazała tylko jedno badanie, które zajmowało się zagadnieniem komunikacji lekarza z pacjentem. Pozostałe prace naukowe pochodziły z przed roku 2000, i nie zostały objęte przeglądem.

Podsumowując, uzyskane wyniki przeglądu, ograniczone wyłącznie do kwestii komunikacji lekarza z pacjentem oraz obejmujące osoby ciężko i nieuleczalnie chore, potwierdziły ważność problematyki bezpieczeństwa stosowania produktów pochodzenia naturalnego, szczególnie z uwagi na to, że osoby chore z badanych grup częściej sięgają po tzw. leczenie niekonwencjonalne (CAM).

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury wytypowano, jako najbardziej odpowiedni rodzaj narzędzia badawczego: anonimową ankietę w formie pisemnej.

Poniżej zawarto uproszczony opis procesu tworzenia instrumentu pomiarowego. Proces ten pozwolił na stwierdzenie, czy wybrany instrument zgodnie z przyjętymi obecnie metodami projektowania badań będzie właściwy dla analizy założonego problemu badawczego.

Dobór i budowa instrumentu pomiarowego wykonana została zgodnie z obowiązującymi wymogami określonymi przez pięć etapów: wybór instrumentu pomiarowego i jego wstępne zaprojektowanie, wybór metody redukcji i analizy danych uzyskanych z pomiarów, zaplanowanie badania i określenie jego kosztów, określenie

wartości informacji otrzymanej z badania, opracowanie propozycji badawczych (Kaczmarczyk 1995).

W ramach założeń projektowanego badania ankietowego można wyróżnić metodologię (określenie formy badania, możliwość zastosowania skali Likert'a - 5 stopniowej, od jednej skrajności do drugiej) (Burns 2008), sformułowanie celu badania (zostało już wcześniej opisane) oraz dobór wielkość próby badanej.

Zgodnie z analizą literatury naukowej, najmniejsze grupy badane obejmowały 50 pacjentów (np. z daną jednostką chorobową). W związku z tym, że główną grupą badaną są lekarze, w tej grupie populacja powinna wynieść, co najmniej 300 osób. Wynika to z tego, że większość analizowanych badań naukowych obejmowała populację od 50 do 500 badanych albo grupę powyżej tysiąca respondentów. W grupie powyżej tysiąca ankietowanych dominowały badania prowadzone przez duże ośrodki naukowe lub instytucje rządowe, najczęściej z użyciem narzędzi wymagających poniesienia dodatkowych nakładów finansowych, dlatego wybrano przedział mieszczący się od 50 do 500 ankietowanych.

Na podstawie wyników analizy literatury i przykładowych pytań, oraz w oparciu o wymienione cechy tworzenia badania ankietowego opracowano 3 rodzaje kwestionariuszy ankiet: skierowany do lekarzy, studentów oraz pacjentów.

**Ankieta przeznaczoną dla lekarzy przedstawiono w załącznikach do pracy: Załącznik 14.**

**Ankieta przeznaczoną dla pacjentów przedstawiono w załącznikach do pracy: Załącznik 15.**

**Ankieta przeznaczoną dla studentów przedstawiono w załącznikach do pracy: Załącznik 16.**

Opracowane ankiety w następnym etapie rozpowszechniono wśród lekarzy oddziałów klinicznych warszawskich szpitali:

- II Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii,
- Kliniki Neurologii i Epileptologii Szpitala Klinicznego im. prof. W. Orłowskiego CMKP,
- Kliniki Okulistyki Klinicznego Szpitala Okulistycznego,



-Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej Centralnego Szpitala Klinicznego,

-Kliniki Chirurgii Ogólnej i Chorób Klatki Piersiowej Centralnego Szpitala Klinicznego.

Ankieta została rozpowszechniona również wśród lekarzy internistów kilku Niepublicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej.

Ilość ankiet, które rozpowszechniano w powyższych placówkach była dostosowana do liczby lekarzy. Możliwość przeprowadzenia badania ankietowego była każdorazowo uzgadniana z Kierownikiem danej Kliniki lub z Kierownikiem placówki.

Ponadto ankieta została rozpowszechniona wśród uczestników I Kongresu Farmakoterapii, konferencji naukowej zorganizowanej w ramach cyklu Akademia po Dyplomie (5 – 6 listopada 2010 roku). W trakcie kongresu rozdano 800 ankiet, z tego wypełnionych ankiet zostało zwróconych 367 ankiet, co stanowi 46%.

Główne badanie ankietowe lekarzy poprzedzone zostało badaniem pilotażowym, które przeprowadzono na grupie 14 lekarzy neurologów. Zebrane wyniki badania pilotażowego pozwoliły stwierdzić, że kwestionariusz został dobrze zaprojektowany, a udzielane odpowiedzi są zgodne z przyjętymi kryteriami wyboru. Po zakończeniu badania pilotażowego przystąpiono do badania głównego.

Badanie przeprowadzono w dodatkowych grupach:

- pacjentów z oddziałów klinik neurologii i chirurgii oraz Niepublicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej,
- studentów VI roku Wydziału Lekarskiego, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Grupa studentów wytypowana została z uwagi na to, że stanowi element pośredni pomiędzy lekarzami a pacjentami oraz pozwala na oszacowanie, jak w kontekście uzyskiwanej wiedzy (np. zajęć dydaktycznych) zmienia się nastawienie do stosowania produktów pochodzenia roślinnego. Grupa studentów to również osoby, które podobnie jak pacjenci samodzielnie stosuje produkty pochodzenia naturalnego.

## IV. Wyniki

W ramach przeprowadzonego badania uzyskano ankiety od 812 osób, w tym od 533 lekarzy różnych specjalności (Tabela 7) co stanowi 66% badanej populacji, 157 studentów (19%) oraz 122 pacjentów (15%). Liczebność badanych populacji w zależności od płci przedstawiono w tabeli 6.

Badanie objęło następujące grupy lekarzy: 367 lekarzy uczestniczących w konferencji naukowej (posiadających różne specjalizacje, głównie lekarze interniści), 32 lekarzy neurologów ze szpitala klinicznego, dwie grupy lekarzy chirurgów (19 i 23 respondentów) z dwóch oddziałów chirurgii szpitala klinicznego, 34 lekarzy okulistów ze szpitala specjalistycznego oraz 46 lekarzy internistów. Wyniki uzyskano łącznie od 533 lekarzy, tym samym spełniono założenia dotyczące wielkości głównej grupy badanej.

Ankiety przeprowadzono wśród kilku grup pacjentów: pacjentów Instytutu Psychiatrii i Neurologii (n=13), Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej (n=31) oraz pacjentów NZOZ (n=73). Badanie przeprowadzono łącznie na grupie 122 pacjentów, co jest w pełni zgodne z przyjętymi założeniami badania.

Badanie przeprowadzono na grupie 157 studentów, co jest także zgodne z przyjętymi założeniami badania, które określone zostały na podstawie przeglądu systematycznego literatury naukowej.

Tabela 6. Liczebność badanych populacji w zależności od płci.

<b>Respondenci</b>	<b>Kobiety n= 554(%)</b>	<b>Mężczyźni n= 258 (%)</b>
<b>Lekarze (n=533)</b>	<b>361 (68%)</b>	<b>172 (32%)</b>
Interniści (n=228)	161 (71%)	67 (29%)
Lekarze rodzinni (n=84)	65 (77%)	19 (23%)
Neurologicy (n=46)	33 (72%)	13 (28%)
Chirurdzy (n=42)	6 (14%)	36 (86%)
Okuliści (n=34)	24 (71%)	10 (29%)
Pozostałe specjalności	72 (73%)	27 (27%)
<b>studenci (n=157)</b>	<b>113 (72%)</b>	<b>44 (28%)</b>
<b>pacjenci (n=122)</b>	<b>80 (66%)</b>	<b>42 (34%)</b>

Poniżej przedstawiono analizę uzyskanych wyników w badanych populacjach a następnie porównanie poszczególnych elementów ankiety w badanych grupach.

## V.1. Lekarze

Wyniki badania populacji lekarzy zebrano w formie tabelarycznej (Tabela 7).

Charakterystyka demograficzna badanej grupy lekarzy wskazuje, że większość stanowiły kobiety (68%), oraz najwięcej respondentów znalazło się w grupie osób powyżej 50 roku życia. Kobiety poniżej 30 roku życia stanowiły 9 % populacji badanej, w wieku 30-50 lat 56%, a powyżej 50 roku życia 35%. W grupie mężczyzn, osoby poniżej 30 roku życia stanowiły 9%, w wieku 30–50 lat 56%, a w wieku powyżej 50 roku życia 35%.

Szczegółowe porównanie danych demograficznych w odniesieniu do wybranych wyników przedstawiono w tabelach 8, 9, 10, 11.

Tabela 7. Wyniki badania wśród lekarzy (n = 533).

<b>Charakterystyka demograficzna grupy badanej</b>	
Kobiety	361 (68%)
Mężczyźni	172 (32%)
Wiek <30	47 (9%)
Wiek 30 – 40	151 (28%)
Wiek 40 – 50	146 (27%)
Wiek >50	189 (36%)
<b>Stosowanie produktów pochodzenia roślinnego</b>	
Stosuje leki i preparaty roślinne	288 (54%)
Nie stosuje leków i preparatów roślinnych	245 (46%)
<b>Zasięganie informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów</b>	
Tak	369 (69%)
Nie	164 (31%)
<b>Informacje na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego od pacjentów</b>	
Tak	410 (77%)
Nie	123 (23%)
<b>Z informacji uzyskanych od pacjentów wynika, że stosują oni:</b>	
Leki roślinne	289 (44%)
Suplementy diety	344 (52%)
Nie posiadają takiej informacji	29 (4%)
<b>Czy produkty pochodzenia roślinnego mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia?</b>	
Nie	61 (11%)
Tak	472 (89%)
<b>Jeżeli tak, to czy zagrożenie to jest:</b>	
Bardzo duże	13 (3%)
Duże	103 (22%)
Średnie	179 (38%)
Umiarkowane	145 (46%)

Nieistotne	32 (7%)
<b>Znajomość informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi</b>	
Tak	431 (81%)
Nie	102 (19%)
<b>Czy pacjenci zgłaszali niepożądane działania produktów pochodzenia roślinnego?</b>	
Tak	240 (45%)
Nie	293 (55%)
<b>Źródła informacji na temat produktów pochodzenia roślinnego</b>	
Książki lub czasopisma naukowe	323 (33%)
Szkolenia lub konferencje naukowe	177 (18%)
Bazy danych i serwisy naukowe	172 (17%)
Biuletyny lub serwisy administracji państwowej	31 (3%)
Źródła popularnonaukowe	203 (21%)
Inni użytkownicy	81 (8%)
<b>Ocenia posiadanej wiedzy na temat produktów pochodzenia roślinnego</b>	
Bardzo dobrze	0
Dobrze	43 (8%)
Dostatecznie	201 (38%)
Niedostatecznie	258 (48%)
Nie mam zdania	31 (6%)
<b>Znajomość surowców roślinnych</b>	
Czosnek zwyczajny	529 (19%)
Dzięgiel chiński	74 (3%)
Dziurawiec zwyczajny	503 (18%)
Eleuterokok zwyczajny	21 (1%)
Jeżówka	411 (14%)
Lukrecja gładka	264 (9%)
Miłorząb japoński	499 (18%)
Palma sabal	59 (2%)
Żeń-szeń	469 (16%)
<b>Znajomość interakcji tych surowców</b>	
Tak	244 (46%)
Nie	289 (54%)
<b>Oczekiwanie większej dostępności do informacji o lekach roślinnych</b>	
Tak	478 (90%)
Nie	55 (10%)
<b>Jeżeli tak, to więcej informacji w postaci:</b>	
Szkolenia lub konferencje	280 (21%)
Serwisy i biuletyny państwowe	179 (14%)
Naukowe bazy danych	261 (20%)
Informacje na oznakowaniu leków	274 (21%)
Literatura fachowa	308 (24%)

Liczba lekarzy stosujących leki i preparaty roślinne jest podobna do grupy lekarzy niestosujących tego rodzaju produktów, z niewielką przewagą osób stosujących (54% *versus* 46%).

Większość wśród badanych lekarzy deklaruje, że zasięga informacji od pacjentów, na temat stosowanych przez nich leków roślinnych (69%). Również sami pacjenci w zdecydowanej większości (77%), w opinii ankietowanych lekarzy, informują na temat

stosownych przez nich preparatów roślinnych. Pacjenci podobnie często stosują leki jak i suplementy diety (44% versus 52%). Zdecydowana większość lekarzy jest przekonana o występowaniu zagrożenia związanego ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego (89%). W skali pięciostopniowej zagrożenie jest najczęściej określane, jako umiarkowane (46%) oraz średnie (38%). Najrzadziej zagrożenie zostało ocenione, jako bardzo duże (3%).

Zdecydowana większość ankietowanych lekarzy (81%) potwierdziła znajomość surowców roślinnych powodujących interakcje z lekami syntetycznymi, oraz występowanie niekorzystnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktów pochodzenia roślinnego, w tym działań niepożądanych leków roślinnych (45%).

Wśród źródeł wiedzy na temat leków i preparatów roślinnych przeważają książki i czasopisma naukowe (33%) oraz na porównywalnym poziomie: szkolenia i konferencje naukowe (18%) oraz bazy danych i serwisy naukowe (17%).

Większość lekarzy swoją wiedzę na temat leków i preparatów roślinnych ocenia w skali pięciostopniowej, jako niedostateczną (48%). Druga z najczęściej udzielanych odpowiedzi to ocena dostateczna (38%). Żaden z lekarzy nie określił swojej wiedzy, jako bardzo dobrej.

Najbardziej znanymi i rozpoznawanymi surowcami roślinnymi są: czosnek zwyczajny, dziurawiec zwyczajny oraz miłorząb japoński.

Zdecydowana większość ankietowanych lekarzy (90%) stwierdziła, że interesuje ich dalszy rozwój swojej wiedzy na temat leków i preparatów roślinnych, głównie w postaci literatury fachowej (24%). Najrzadziej wymieniano biuletyny i serwisy organów administracji państwowej (14%).

### **Analiza danych w zależności od płci i wieku respondentów**

Poniżej przedstawiono porównanie poszczególnych elementów ankiety między grupą kobiet i mężczyzn. Odnotowano jedynie trend ( $p=0,068$ ) wskazujący na częstsze stosowanie produktów pochodzenia roślinnego przez lekarzy – kobiety w porównaniu z lekarzami – mężczyznami. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami płci w zakresie innych badanych w ankiecie parametrów (Tabela 8).

Tabela 8. Porównanie wybranych elementów ankiety w grupie kobiet i mężczyzn.

Badany element	Kobiety (n=361)	Mężczyźni (n=172)	p*
Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	212 (59%)	75 (44%)	0,068
Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	256 (71%)	108 (63%)	0,409 (ns)
Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie	332 (92%)	145 (84%)	0,522 (ns)
Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	303 (84%)	130 (75,5%)	0,454 (ns)
Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	335 (93%)	148 (86%)	0,577 (ns)

\*p wyliczone testem chi kwadrat dla porównań między grupą kobiet i mężczyzn

Porównanie wyników w zależności od wieku lekarzy wskazuje, że produkty pochodzenia naturalnego najczęściej stosowane są przez osoby powyżej 50 roku życia (61%), a najrzadziej przez osoby poniżej 30 roku życia (30%). Liczba osób, które stosują tego rodzaju produkty wzrasta w kolejnych grupach wiekowych, a różnica ta jest istotna statystycznie dla porównania między grupą najmłodszą i najstarszą (Tabela 9).

Tabela 9. Porównanie wybranych elementów w skrajnych grupach wiekowych (<30 r.ż i >50 r.ż)

Badany element	Wiek			p*
	< 30 lat (n=47)	30 – 50 lat (n=297)	>50 lat (n=189)	
Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	14 (30%)	158 (53%)	115 (61%)	0,027
Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	30 (64%)	199 (67%)	135 (71%)	0,664 (ns)
Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie	42 (89%)	269 (91%)	166 (88%)	0,942 (ns)
Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	41 (87%)	227 (76%)	165 (87%)	0,997 (ns)
Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	37 (78%)	271 (91%)	175 (93%)	0,505 (ns)

\*p wyliczone testem chi kwadrat dla porównań między grupą <30 r.ż i >50 r.ż

Rozpatrując uzyskane wyniki w zależności od wieku oraz płci, najmniej respondentów z grupy lekarzy, którzy deklarują stosowanie produktów pochodzenia naturalnego, stanowi grupa mężczyzn poniżej 30 roku życia (20%). Rozkład wyników badania w odniesieniu do zasięgania informacji na temat stosowanych produktów pochodzenia roślinnego jest porównywalny w grupie kobiet i mężczyzn, z tym że najczęściej wywiad tego rodzaju prowadzony jest przez kobiety z grupy powyżej 50 roku życia (76%). Porównanie wybranych elementów przeprowadzonego badania w skrajnych grupach wiekowych w zależności od płci przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Porównanie wybranych elementów w skrajnych grupach wiekowych (<30 r.ż i >50 r.ż) w zależności od płci.

a) kobiety

Badany element	Wiek			p*
	< 30 lat (n=32)	30 – 50 lat (n=201)	>50 lat (n=128)	
Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	11 (34%)	123 (61%)	78 (61%)	0,126 (ns)
Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	21 (66%)	137 (68%)	97 (76%)	0,644 (ns)
Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie	29 (91%)	182 (90%)	120 (94%)	0,906 (ns)
Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	28 (87%)	156 (78%)	118 (92%)	0,856 (ns)
Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	26 (81%)	188 (93%)	120 (94%)	0,625 (ns)

\*p wyliczone testem chi kwadrat dla porównań między grupą <30 r.ż i >50 r.ż

b) mężczyźni

Badany element	Wiek			p*
	< 30 lat (n=15)	30 – 50 lat (n=96)	>50 lat (n=61)	
Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	3 (20%)	35 (36%)	37 (61%)	0,0836 (ns)
Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	9 (60%)	62 (65%)	38 (62%)	0,936 (ns)
Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego	13 (87%)	87 (91%)	46 (75%)	0,744 (ns)

stanowią zagrożenie				
Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	13 (87%)	71 (74%)	47 (77%)	0,782 (ns)
Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	11 (73%)	83 (86%)	55 (90%)	0,637 (ns)

Jak widać z przedstawionego porównania wyników, o zagrożeniu ze strony produktów pochodzenia naturalnego najmniej przekonani są mężczyźni, w szczególności w grupie osób powyżej 50 roku życia (75%). Również w grupie mężczyzn widoczna jest przewaga odpowiedzi wskazujących na brak informacji na temat surowców roślinnych, które stanowią zagrożenie związane z występowaniem interakcji (75%). Brak zainteresowania poszerzeniem wiedzy na temat produktów pochodzenia roślinnego również częściej deklarowali mężczyźni niż kobiety. Zwraca uwagę fakt, że duży odsetek ankietowanych (niezależnie od płci) uważa, że występuje zagrożenie ze strony produktów pochodzenia naturalnego, ale nie pyta w wywiadzie o ich stosowanie. W tabeli 11 zawarto porównanie wybranych elementów badania ankietowego w poszczególnych grupach wiekowych w zależności od płci.

Tabela 11. Porównanie wybranych elementów w poszczególnych grupach wiekowych w zależności od płci (\**p* wyliczone testem chi kwadrat dla porównań między grupą kobiet i mężczyzn w poszczególnych grupach wiekowych).

a) grupa poniżej 30 roku życia

Badany element	Kobiety <30 lat (n=32)	Mężczyźni <30 lat (n=15)	<i>p</i> *
Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	11 (34%)	3 (20%)	0,450 (ns)
Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	21 (66%)	9 (60%)	0,856 (ns)
Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie	29 (91%)	13 (87%)	0,922 (ns)
Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	28 (87%)	13 (87%)	0,983 (ns)
Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	26 (81%)	11 (73%)	0,830 (ns)

b) grupa między 30 a 50 rokiem życia

Badany element	Kobiety 30-50 lat (n=201)	Mężczyźni 30-50 lat (n=96)	<i>p</i> *



Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	123 (61%)	35 (36%)	0,022
Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	137 (68%)	62 (65%)	0,784 (ns)
Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie	182 (90%)	87 (91%)	0,996 (ns)
Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	156 (78%)	71 (74%)	0,799 (ns)
Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	188 (93%)	83 (86%)	0,664 (ns)

### c) grupa powyżej 50 roku życia

Badany element	Kobiety >50 lat (n=128)	Mężczyźni >50 lat (n=61)	p*
Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	78 (61%)	37 (61%)	0,985 (ns)
Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	97 (76%)	38 (62%)	0,427 (ns)
Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie	120 (94%)	46 (75%)	0,350 (ns)
Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	118 (92%)	47 (77%)	0,440 (ns)
Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	120 (94%)	55 (90%)	0,862 (ns)

### Analiza danych w zależności od specjalizacji respondentów

W badaniu wzięło udział 533 lekarzy różnych specjalności, w tym: 228 lekarzy internistów, 84 lekarzy rodzinnych, 43 neurologów 42 chirurgów, 34 okulistów oraz 99 innych specjalności (pulmonolodzy, lekarze medycyny pracy, anestezjolodzy, psychiatry). Odsetki lekarzy, którzy odpowiedzieli twierdząco na wybrane pytania zawarte w ankiecie przedstawiono szczegółowo w tabeli 12.

Tabela 12. Wybrane elementy ankiety w zależności od specjalizacji lekarzy.

Badany element	Interniści (n=228)	Lekarze rodzinni (n=84)	Neurologzy (n=46)	Chirurdzy (n=42)	Okuliści (n=34)
Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	123 (54%)	59 (70%)	22 (48%)	17 (40%)	16 (47%)
Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	178 (78%)	69 (82%)	29 (63%)	23 (55%)	8 (23%)
Uważa, że produkty	221 (97%)	74 (88%)	39 (85%)	31 (74%)	28 (82%)

pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie					
Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	194 (85%)	66 (79%)	38 (83%)	23 (55%)	28 (82%)
Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	221 (97%)	80 (95%)	39 (85%)	34 (81%)	23 (68%)

Zwraca uwagę fakt, że lekarze rodzinni zdecydowanie częściej stosują produkty pochodzenia roślinnego: 70% versus 40% chirurgów, 47% okulistów, 48 % neurologów, 54% internistów co jednak nie było istotne statystycznie. Lekarze rodzinni częściej również zasięgają informacji na temat stosowania tych produktów w czasie wywiadu: 82% versus 23% okulistów ( $p=0,002$ ), 55% chirurgów, 63% neurologów, 78% internistów. Wśród lekarzy, największa liczba internistów jest przekonana o zagrożeniu ze strony produktów pochodzenia roślinnego: 97% versus 74% chirurgów, 82% okulistów, 85% neurologów, 88% lekarzy rodzinnych. Różnice te nie są jednak istotne statystycznie. Lekarze okuliści zdecydowanie rzadziej niż lekarze innych specjalności zasięgają informacji u pacjenta na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego: 23% versus 55% chirurgów, 63% neurologów, 78% internistów, 82% lekarzy rodzinnych (wynik nie jest istotny statystycznie), jednocześnie ta grupa w najmniejszym odsetku oczekuje większej dostępności informacji na temat leków roślinnych: 68% versus 81% chirurgów, 85% neurologów, 95%, lekarzy rodzinnych, 97% internistów, co jednak jest nieistotne statystycznie.

W analizie porównania wyników uzyskanych od lekarzy internistów ( $n=228$ ) w odniesieniu do wyników uzyskanych z całej grupy badanej ( $n=533$ ) zwraca uwagę fakt większej liczby lekarzy zasięgających informacji na temat produktów pochodzenia naturalnego w wywiadzie (78% versus 69%) oraz większej świadomości zagrożenia ze strony produktów pochodzenia naturalnego (97% versus 89%). Wynik porównania przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Porównanie wyników uzyskanych wśród lekarzy internistów z wynikami całej grupy badanej.

<b>Badany element</b>	<b>Lekarze interniści (n=228)</b>	<b>Lekarze ogółem (n=533)</b>
1. Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	123 (54%)	288 (54%)
2. Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	178 (78%)	369 (69%)
3. Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie	221 (97%)	472 (89%)
4. Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	194 (85%)	431(81%)
5. Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	221 (97%)	478 (90%)

W analizie porównania wyników uzyskanych od lekarzy rodzinnych (n=84) w odniesieniu do wyników uzyskanych z całej grupy badanej (n=533) zwraca uwagę fakt częstszego stosowania produktów pochodzenia naturalnego (70% versus 54%). Wynik porównania przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Porównanie wyników uzyskanych wśród lekarzy rodzinnych z wynikami grupy badanej.

<b>Badany element</b>	<b>Lekarze rodzinni (n=84)</b>	<b>Lekarze ogółem (n=533)</b>
1. Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	59 (70%)	288 (54%)
2. Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	69 (82%)	369 (69%)
3. Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie	74 (88%)	472 (89%)
4. Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	66 (79%)	431(81%)
5. Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	80 (95%)	478 (90%)

W analizie porównania wyników uzyskanych od lekarzy okulistów (n=34) w odniesieniu do wyników uzyskanych z całej grupy badanej (n=533) zwraca uwagę największa różnica dotycząca zasięgania informacji na temat leków i preparatów roślinnych od pacjentów. W tej grupie lekarzy wynik ten jest niższy aż o 46%, chociaż jest on nieistotny statystycznie ( $p=0,308$ ). Dane zebrano w tabeli 15.

Tabela 15. Porównanie wyników uzyskanych wśród lekarzy okulistów z wynikami grupy badanej.

<b>Badany element</b>	<b>Lekarze okuliści (n=34)</b>	<b>Lekarze ogółem (n=533)</b>
1. Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	16 (47%)	288 (54%)
2. Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	8 (23%)	369 (69%)
3. Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie	28 (82%)	472 (89%)
4. Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	28 (82%)	431(81%)
5. Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	23 (68%)	478 (90%)

W porównaniu grupy lekarzy chirurgów (n=42) z całą badaną grupą lekarzy (n=533), najmniej chirurgów uważa, że preparaty roślinne mogą stanowić zagrożenie (nieistotna statystycznie różnica). Ponadto o wiele rzadziej zasięgają oni informacji na temat stosowania tego rodzaju preparatów przez pacjentów (nieistotna statystycznie różnica). Uzyskane wyniki zebrano w tabeli 16.

Tabela 16. Porównanie wyników uzyskanych wśród lekarzy chirurgów z wynikami całej grupy badanej.

<b>Badany element</b>	<b>Lekarze chirurdzy (n=42)</b>	<b>Lekarze ogółem (n=533)</b>
1. Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	17 (40%)	288 (54%)
2. Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	23 (55%)	369 (69%)
3. Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie	31 (74%)	472 (89%)
4. Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	23 (55%)	431(81%)
5. Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	34 (81%)	478 (90%)

W porównaniu grupy lekarzy neurologów (n=46) z wynikami uzyskanymi dla całej grupy badanej (n=533) uzyskane wyniki są bardzo zbliżone. Niewielka różnica dotyczy stosowania produktów pochodzenia naturalnego. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli 17.

Tabela 17. Porównanie wyników uzyskanych wśród lekarzy neurologów z wynikami całej grupy badanej.

<b>Badany element</b>	<b>Lekarze neurologicy (n=46)</b>	<b>Lekarze ogółem (n=533)</b>
1. Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	22 (48%)	288 (54%)
2. Zasięga informacji na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego wśród pacjentów	29 (63%)	369 (69%)
3. Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie	39 (85%)	472 (89%)
4. Deklaruje posiadanie informacji na temat interakcji leków roślinnych z lekami syntetycznymi	38 (83%)	431(81%)
5. Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	39 (85%)	478 (90%)

## V.2. Studenci

Wyniki badania przeprowadzonego wśród studentów zebrano w tabeli 18.

Tabela 18. Wyniki badania wśród studentów (n = 157).

<b>Charakterystyka demograficzna grupy badanej</b>	
Kobiety	113 (72%)
Mężczyźni	44 (28%)
<b>Charakterystyka ogólna grupy badanej</b>	
Stosuje leki i preparaty roślinne	83 (53%)
Nie stosuje leków i preparatów roślinnych	74 (47%)
Stosuje równocześnie z lekami syntetycznymi	60 (38%)
Nie stosuje równocześnie z lekami syntetycznymi	97 (62%)
<b>W grupie stosujących produkty pochodzenia roślinnego:</b>	
Leki roślinne	43 (52%)
Suplementy diety	49 (59%)
Nie posiada informacji na temat klasyfikacji tych produktów	8 (10%)
<b>W grupie stosujących produkty pochodzenia roślinnego:</b>	
Wystąpiły objawy niepożądane	9 (6%)
Nie wystąpiły objawy niepożądane	148 (94%)
<b>Osoby, u których wystąpiły objawy niepożądane</b>	
Zgłosiły ten fakt	1 (11%)
Nie zgłosiły tego faktu	8 (89%)
<b>Czy produkty pochodzenia roślinnego mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia?</b>	
Tak	132 (84%)
Nie	25 (16%)
<b>Zagrożenie to jest:</b>	
Bardzo duże	13 (10%)
Duże	32 (24%)
Średnie	52 (39%)
Umiarkowane	34 (26%)
Nieistotne	1 (1%)
<b>Źródła informacji o produktach pochodzenia roślinnego</b>	
Zajęcia dydaktyczne	61 (21%)
Seminaria, konferencje naukowe	13 (4%)
Książki i czasopisma naukowe	58 (20%)
Literatura popularnonaukowa	16 (5%)
Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka	71 (24%)
Rodzina, znajomi	22 (8%)
Media (tv, radio)	16 (5%)
Serwisy internetowe	38 (13%)
<b>Ocena posiadanej wiedzy na temat produktów pochodzenia roślinnego</b>	
Bardzo dobrze	0
Dobrze	21 (13%)
Dostatecznie	67 (43%)
Niedostatecznie	62 (40%)
Nie mam zdania	7 (4%)
<b>Zwiększenie ilości zajęć związanych z produktami pochodzenia roślinnego</b>	
Tak	86 (55%)
Nie	71 (45%)
<b>Studenci, którzy chcą zwiększenia ilości zajęć, preferują zagadnienia:</b>	

Bezpieczeństwa	47 (32%)
Skuteczności	55 (37%)
Ogólnych	46 (31%)
<b>Znajomość surowców roślinnych wykazujących interakcje z lekami syntetycznymi</b>	
Tak	112 (71%)
Nie	45 (29%)
<b>Znajomość surowców roślinnych</b>	
Czosnek zwyczajny	98 (19%)
Dzięgiel chiński	5 (1%)
Dziurawiec zwyczajny	100 (20%)
Eleuterokok zwyczajny	0
Jeżówka	81 (16%)
Lukrecja gładka	26 (5%)
Miłorząd japoński	98 (19%)
Palma sabal	2 (0%)
Żeń-szeń	103 (20%)
<b>Znajomość interakcji tych surowców</b>	
Tak	52 (33%)
Nie	105 (67%)
<b>Oczekiwanie większej dostępności do informacji o lekach roślinnych</b>	
Tak	130 (83%)
Nie	27 (17%)
<b>Więcej informacji w postaci</b>	
Szkoleń lub konferencji	31 (12%)
Serwisów i biuletynów państwowych	36 (14%)
Naukowych bazy danych	59 (23%)
Informacji na oznakowaniu leków	73 (29%)
Literatury fachowej	54 (22%)

Charakterystyka demograficzna grupy studentów wskazuje, że zdecydowaną przewagę wśród ankietowanych stanowiły kobiety (72%). Więcej niż połowa studentów stosuje produkty pochodzenia naturalnego (53%), w tym 38% studentów stosuje tego rodzaju produkty równocześnie z inną prowadzoną terapią (lekami syntetycznymi).

Liczba osób stosujących leki roślinne i suplementy diety jest bardzo zbliżona i wynosi po ok. 45%. Działania niepożądane wystąpiły u 6% ankietowanych, a tylko w 1 przypadku na 9 odnotowanych (11%), fakt ten został zgłoszony fachowemu personelowi medycznemu.

W zdecydowanej większości (84%) ankietowani studenci stwierdzili, że zagrożenie związane ze stosowaniem leków lub preparatów roślinnych może wystąpić, oraz że kształtuje się na poziomie średnim (39%) lub umiarkowanym (26%). Zwraca uwagę fakt, że aż 10% określiło zagrożenie jako bardzo duże, a tylko 1% jako nieistotne.

Wśród źródeł informacji na temat produktów pochodzenia roślinnego, zdecydowanie przeważają druki informacyjne, takie jak Charakterystyka Produktu Leczniczego lub ulotka informacyjna, oraz zajęcia dydaktyczne. Najrzadziej jako źródło informacji wybierane były seminaria i konferencje naukowe.

Ankietowani studenci swoją wiedzę na temat preparatów pochodzenia roślinnego w zdecydowanej większości określili, jako dostateczną (43%) lub niedostateczną (40%). Żaden ze studentów nie określił swojej wiedzy jako bardzo dobrej.

Ponad połowa ankietowanych (55%) wyraziła chęć zwiększenia ilości zajęć, co w przypadku pytania skierowanego do studentów wyraźnie świadczy o zainteresowaniu tą problematyką.

Duża grupa ankietowanych (71%) zadeklarowała znajomość zagadnień związanych z surowcami roślinnymi wykazującymi interakcje z lekami syntetycznymi.

Wyniki uzyskane na temat znajomości surowców roślinnych wykazujących interakcje wskazały, że najpopularniejsze z nich są: dziurawiec zwyczajny, żeń-szeń, czosnek zwyczajny oraz miłorząb japoński. Więcej niż połowa ankietowanych studentów (67%) zadeklarowała znajomość interakcji wymienionych surowców roślinnych.

Ponad 80% ankietowanych studentów zgłasza potrzebę poprawy dostępności do informacji na temat produktów pochodzenia roślinnego. Najwięcej ankietowanych studentów wybrało druki informacyjne (29%), co jest zgodne z wcześniej udzieloną odpowiedzią dotyczącą źródeł informacji o produktach pochodzenia naturalnego, z których najczęściej korzystają.

Porównanie uzyskanych wyników w kontekście danych demograficznych przedstawione zostało w tabeli 19.

Analiza danych demograficznych wskazuje, że więcej ankietowanych kobiet stosuje produkty pochodzenia roślinnego (58%) w stosunku do mężczyzn (38%). Zarówno kobiety (40%) jak i mężczyźni (32%) stosują leczenie konwencjonalne w połączeniu z preparatami roślinnymi. Również pozostałe wyniki dotyczące zagrożenia ze strony tego rodzaju produktów, znajomości surowców jak i oczekiwania większej dostępności do informacji, są w obydwu grupach podobne. Porównywalna liczba kobiet i mężczyzn uważa, że produkty pochodzenia naturalnego stanowią zagrożenie. Więcej kobiet (58%) niż mężczyzn (43%) deklaruje chęć zwiększenia ilości zajęć dydaktycznych



związanych z produktami pochodzenia roślinnego. Porównywalna liczba kobiet i mężczyzn oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych.

Tabela 19. Porównanie wybranych elementów ankiety w grupie kobiet i mężczyzn.

<b>Badany element</b>	<b>Kobiety (n=113)</b>	<b>Mężczyźni (n=47)</b>	<b>p*</b>
Stosuje produkty pochodzenia roślinnego	66 (58%)	18 (38%)	0,182 (ns)
Stosuje równocześnie z innymi lekami	45 (40%)	15 (32%)	0,521 (ns)
Uważa, że produkty pochodzenia roślinnego stanowią zagrożenie	93 (82%)	39 (83%)	0,975 (ns)
Deklaruje chęć zwiększenia ilości zajęć dydaktycznych związanych z produktami pochodzenia roślinnego	66 (58%)	20 (43%)	0,304 (ns)
Deklaruje znajomość surowców roślinnych wykazujących interakcje z lekami syntetycznymi	78 (69%)	34 (72%)	0,862 (ns)
Oczekuje większej dostępności do informacji o produktach roślinnych	91 (80%)	39 (83%)	0,908 (ns)

\*p wyliczone testem chi kwadrat

### V.3. Pacjenci

Wyniki badania przeprowadzonego wśród pacjentów zebrano w tabeli 20.

Tabela 20. Wyniki badania wśród pacjentów (n = 122).

<b>Charakterystyka demograficzna grupy badanej</b>	
Kobiety	80 (66%)
Mężczyźni	42 (34%)
Wiek <30	11 (9%)
Wiek 30 – 40	24 (20%)
Wiek 40 – 50	28 (23%)
Wiek >50	59 (48%)
<b>Charakterystyka ogólna grupy badanej</b>	
Stosuje leki i preparaty roślinne	75 (61%)
Nie stosuje leków i preparatów roślinnych	47 (39%)
<b>Wśród stosujących produkty pochodzenia roślinnego, stosuje:</b>	
Leki roślinne	29 (39%)
Suplementy diety	34 (45%)
Nie posiada informacji na temat klasyfikacji tych produktów	12 (16%)
<b>Informuje lekarza o stosowanych produktach pochodzenia roślinnego:</b>	
Tak	66 (54%)
Nie	56 (46%)
<b>Stosuje produkty pochodzenia roślinnego równocześnie z lekami syntetycznymi:</b>	
Tak	46 (38%)
Nie	76 (62%)
<b>Wśród stosujących produkty pochodzenia roślinnego wystąpiły objawy niepożądane</b>	
Tak	15 (12%)
Nie	107 (88%)
<b>Osoby, u których wystąpiły objawy niepożądane zgłosiły ten fakt lekarzowi</b>	
Tak	6 (40%)
Nie	9 (60%)
<b>Czy produkty pochodzenia roślinnego mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia?</b>	
Tak	47 (39%)
Nie	75 (61%)
<b>Zagrożenie to jest:</b>	
Bardzo duże	9 (19%)
Duże	2 (4%)
Średnie	21 (44%)
Umiarkowane	13 (28%)
Nieistotne	2 (4%)
<b>Źródła informacji o produktach pochodzenia roślinnego</b>	
Książki	17 (14%)
Programy TV /radio	26 (21%)
Rodzina / znajomi	15 (12%)
Oznakowanie leku	31 (26%)
Internet	24 (20%)
Reklama	9 (7%)

Charakterystyka demograficzna badanej grupy pacjentów objęła wiek oraz płeć ankietowanych. Większość ankietowanych stanowiły kobiety (66%), natomiast w grupie wiekowej chorych przeważały osoby powyżej 50 roku życia (48%).

Kobiety w wieku poniżej 30 roku życia stanowiły 9%, w wieku 30 -50 stanowiły 42%, oraz w wieku powyżej 50 lat 49%. Mężczyźni w wieku poniżej 30 lat stanowili 9%, w wielu 30 –50 lat 43% oraz w wieku powyżej 50 lat 48%.

W kolejnym pytaniu skierowanym do ankietowanych pacjentów uzyskano informacje na temat stosowania produktów pochodzenia roślinnego (bez wyróżnienia kategorii leku lub też suplementu diety). Zdecydowana większość ankietowanych (61%) stosuje produkty pochodzenia roślinnego. Wśród stosowanych produktów przeważają suplementy diety (45%). Duża grupa pacjentów (16%) nie potrafi przyporządkować stosowanych preparatów do konkretnej kategorii.

Następne pytanie dotyczyło istotnego zagadnienia komunikacji lekarza z pacjentem, które w niniejszej pracy zidentyfikowano, jako jedno ze źródeł ewentualnego zagrożenia ze strony produktów pochodzenia roślinnego. Aż 46% ankietowanych pacjentów stwierdziła, że nie informuje lekarza na temat stosowanych produktów. Równie duża grupa ankietowanych (38%) stosuje preparaty roślinne równocześnie z lekami syntetycznymi.

Tylko w ocenie 39% pacjentów istnieje zagrożenie, które mogą powodować leki lub preparaty pochodzenia roślinnego. W opinii 61% badanych są to produkty bezpieczne. Wśród pacjentów, którzy ocenili, że produkty pochodzenia roślinnego mogą powodować zagrożenie, zostało ono ocenione przez większość ankietowanych, jako średnie (45%).

Istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa stosowania pytanie dotyczące działań niepożądanych wskazało, że wystąpiły one u 12% ankietowanych. Z grupy pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, tylko niespełna połowa zgłosiła ten fakt lekarzowi.

W ostatnim pytaniu dotyczącym źródeł uzyskiwania wiedzy na temat produktów pochodzenia roślinnego, najwięcej osób wskazało oznakowanie leku (26%), duży procent pacjentów wybiera również źródła informacji znajdujące się w internecie (20%). Równie często, jako źródło swojej wiedzy pacjenci wybierają audycje telewizyjne i radiowe (21%).

Porównanie wybranych wyników z danymi demograficznymi wskazuje, że produkty pochodzenia roślinnego zdecydowanie częściej stosują kobiety (75% versus 36%), również częściej stosują one tego rodzaju produkty z innymi lekami (42% versus 29%). Lekarza natomiast częściej informują o stosowanych produktach pochodzenia roślinnego mężczyźni (67% versus 47%), oni też są również bardziej przekonani o występowaniu zagrożenia (45% versus 35%). Żaden z uzyskanych w porównaniu wybranych elementów ankiety wyników nie jest istotny statystycznie.

Wynik porównania wybranych elementów ankiety w skrajnych grupach wiekowych (<30 r.ż i >50 r.ż) nie wykazał żadnych wyników istotnych statystycznie. Porównywalny odsetek pacjentów stosuje produkty pochodzenia roślinnego, stosuje je wraz z inną prowadzoną terapią oraz uważa że mogą stanowić zagrożenie, w poszczególnych grupach wiekowych (<30, 30 – 50, >50 lat). Jedyna różnica w badanych grupach wiekowych wskazuje, że najmniej osób informujących lekarza o stosowanych produktach pochodzenia roślinnego jest w grupie pacjentów >50 lat (39% versus 54%)

Porównanie wybranych elementów w poszczególnych grupach wiekowych w zależności od płci nie wykazało istotnych statystycznie różnic.

W grupie pacjentów poniżej 30 roku życia, zdecydowanie więcej kobiet stosuje produkty pochodzenia roślinnego (86% versus 25%). Więcej kobiet również stosuje produkty z tej kategorii równocześnie z lekami syntetycznymi (43% versus 25%). Natomiast więcej osób informujących lekarza o stosowanych produktach pochodzenia roślinnego jest w grupie mężczyzn (75% versus 43%). Kobiety poniżej 30 roku życia częściej są przekonane o występowaniu zagrożenia ze strony produktów pochodzenia naturalnego (43% versus 25%).

W grupie pacjentów w wieku od 30 do 50 lat również więcej kobiet stosuje produkty pochodzenia roślinnego (82% versus 22%). Podobna ilość respondentów stosuje produkty te wraz z lekami syntetycznymi oraz informuje lekarza na temat stosowania tej grupy produktów. Więcej mężczyzn uważa, że produkty pochodzenia naturalnego mogą stanowić zagrożenie (44% versus 35%).

W grupie pacjentów powyżej 50 roku życia więcej kobiet stosuje produkty pochodzenia roślinnego, ale różnica ta nie jest tak duża jak w poprzednich grupach wiekowych (67% versus 50%). W grupie kobiet więcej ankietowanych stosuje produkty z tej kategorii wraz z innymi lekami (46% versus 20%). Wśród mężczyzn natomiast więcej osób

zadeklarowało, że informuje lekarza o stosowanych produktach pochodzenia naturalnego (75% versus 44%) oraz jest przekonanych o zagrożeniu ze strony tej grupy produktów (50% versus 33%)

Podsumowując, analiza danych demograficznych wskazuje, na dwie odwrotne tendencje w stosowaniu produktów pochodzenia roślinnego, w grupie kobiet wraz z wiekiem występuje tendencja spadkowa z 82% do 67%, a w grupie mężczyzn widoczna jest tendencja wzrostowa z 25% do 50%. Liczba osób stosujących produkty pochodzenia naturalnego wraz z równocześnie stosowaną terapią jest podobna we wszystkich grupach wiekowych, zarówno u mężczyzn jak i kobiet. Liczba osób informujących lekarza o stosowanych produktach jest podobna we wszystkich grupach wiekowych, jednak mężczyźni bez względu na wiek częściej informują o tym fakcie lekarza. O zagrożeniu ze strony produktów pochodzenia naturalnego w grupie kobiet przekonanych jest bez względu na wiek podobna liczba ankietowanych, natomiast w grupie mężczyzn można zauważyć tendencję wzrostową (z 25% do 50%).

#### V.4. Wyniki porównania pomiędzy grupami badanymi

W tabeli 21 przedstawiono podział grup lekarzy i pacjentów pod względem wieku. Ankieta przeznaczona dla studentów nie zawierała pytania o wiek, ponieważ z założenia cała ta populacja została zakwalifikowana do grupy <30 lat.

Tabela 21. Podział grup lekarzy i pacjentów pod względem wieku.

Wiek	Lekarze (n=533)	Pacjenci (n=122)	p*
<30 lat	47 (9%)	11 (9%)	0,949 (ns)
30-50 lat	297 (56%)	52 (43%)	0,137 (ns)
>50 lat	189 (35%)	59 (48%)	0,084 (ns)

\*p wyliczone testem chi kwadrat

Z porównania wybranych wyników badania uzyskanych w poszczególnych grupach respondentów wynika, że porównywalna liczba lekarzy i studentów stosuje produkty pochodzenia roślinnego (54% i 53%). Więcej osób stosujących produkty pochodzenia roślinnego jest w grupie pacjentów (61 %), jednak nie jest to istotne statystycznie. Wśród stosowanych produktów, przeważają te z kategorii suplementów diety. Taki sam odsetek studentów i pacjentów (38%) stosuje produkty pochodzenia roślinnego razem z inną terapią lekami syntetycznymi. Najmniej ankietowanych, którzy deklarują występowanie ryzyka związanego ze stosowaniem produktów pochodzenia roślinnego jest w grupie pacjentów (61%). Najwięcej osób oceniających ryzyko, jako bardzo duże znalazło się w grupie pacjentów (19%) oraz najwięcej osób oceniających ryzyko, jako nieistotne znalazło się w grupie lekarzy (7%). Ponadto pacjenci najrzadziej deklarowali, że jest ono wysokie (4%) i najczęściej, że jest ono bardzo wysokie (19%). Oczekiwania lekarzy i studentów względem zwiększenia dostępu do informacji na temat grupy produktów pochodzenia roślinnego są porównywalne (90% i 83%) Wśród lekarzy, więcej ankietowanych oczekiwało informacji przedstawianych na szkoleniach i konferencjach, a wśród studentów zdecydowanie przeważał dostęp do informacji w postaci druków informacyjnych. Działania niepożądane wśród pacjentów i studentów zostały zadeklarowane na poziomie ok. 10%. Natomiast dane od lekarzy świadczą o tym, że zaobserwowali oni różnego rodzaju działania niepożądane wynikające ze

stosowania produktów pochodzenia roślinnego, aż u 45% pacjentów. Z grupy surowców roślinnych mogących powodować interakcje z lekami syntetycznymi najbardziej znane są: czosnek zwyczajny, dziurawiec zwyczajny, miłorząb japoński oraz żeń-szeń. Podobne wyniki uzyskano w grupie ankietowanych lekarzy oraz studentów. Warto zaznaczyć, że wśród surowców mogących wykazywać groźne dla zdrowia interakcje znajduje się lukrecja. Pomimo tego, że surowiec ten bardzo często stosowany jest w wielu środkach spożywczych, a tym samym spożywany jest w dużych ilościach, stosunkowo rzadko był on wskazywany przez ankietowanych, jako źródło potencjalnego zagrożenia. Jest to kolejny argument podkreślający potrzebę zwiększenia dostępu do informacji na temat surowców pochodzenia naturalnego, szczególnie skierowanej do lekarzy.

## V. Dyskusja

Analiza danych zawartych we wstępie pracy pozwoliła zidentyfikować zagrożenia, które są istotne z punktu widzenia bezpiecznego stosowania preparatów pochodzenia naturalnego. Pierwsze zagrożenie dotyczy niezgłaszania przez pacjentów działań niepożądanych leków roślinnych i innych grup produktów zawierających surowce roślinne oraz pochodzenia naturalnego. Wynika to zarówno z mylnego przekonania, że wszystko co naturalne jest bezpieczne i nie może powodować niekorzystnych działań niepożądanych, jak i niewiedzy dotyczącej sposobów zgłoszenia tego rodzaju informacji. Niewielka liczba zgłoszonych działań niepożądanych dla preparatów roślinnych wynika też z tego, że objawy wielu działań niepożądanych mogą być uważane za objawy schorzenia w którym zastosowano dany preparat (np. stosowanie u pacjentów ze schorzeniami wątroby preparatów glistnika jaskółcze ziele, które mogą powodować uszkodzenie wątroby).

Kolejne zagrożenie związane jest z interakcjami preparatów pochodzenia naturalnego z lekami syntetycznymi. Jednakże nie wynika ono z samego faktu niekorzystnego skutku interakcji, który oczywiście występuje, ale z powszechnego braku zgłaszania przez pacjentów stosowania produktów pochodzenia naturalnego, które są bardzo często przyjmowane równocześnie z inną prowadzoną terapią (Goh 2009).

Obydwa zagrożenia potęguje fakt, że dostęp do wiedzy na temat leków lub substancji roślinnych nie jest powszechny dla fachowego personelu medycznego, a leczący się samodzielnie pacjenci w znacznej części polegają przede wszystkim na niesprawdzonych informacjach na temat działania produktów pochodzenia roślinnego lub skąpych danych zawartych na oznakowaniach leków (Clement 2005).

Zweryfikowanie określonych źródeł zagrożenia stało się możliwe poprzez przeprowadzenie odpowiednio zaprojektowanego badania ankietowego wśród lekarzy. W badaniu zebrano także dla celów porównawczych wyniki od studentów i pacjentów. Uzyskane wyniki badania ankietowego potwierdzają, że w pracy prawidłowo określono zagrożenia, które mogą wiązać się ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego, tj. niezgłaszanie działań niepożądanych oraz możliwości wystąpienia



interakcji pomiędzy stosowanymi w terapii konwencjonalnej lekami syntetycznymi oraz różnego rodzaju stosowanymi samodzielnie przez pacjentów produktami pochodzenia naturalnego.

W badaniu wzięło udział 533 lekarzy, w tym kobiety stanowiły większość grupy badanej (68%). Podobny rozkład płci występuje w grupach lekarzy wszystkich specjalności, z wyjątkiem chirurgów, gdzie większość stanowią mężczyźni (86%), co stanowi odzwierciedlenie sytuacji demograficznej istniejącej w tej specjalności.

Pierwszym punktem analizy wyników przeprowadzonego badania, była ocena stosowania produktów pochodzenia roślinnego przez ankietowanych lekarzy. Liczba lekarzy stosujących leki i preparaty roślinne jest porównywalna do grupy niestosujących tego rodzaju produkty, z niewielką przewagą grupy osób stosujących (54%). Najmniejsza grupa lekarzy, która deklaruje stosowanie produktów pochodzenia naturalnego, to osoby poniżej 30 roku życia (30%); dla kobiet liczba ta wynosi 34%, a dla mężczyzn tylko 20%. Wy tłumaczeniem takiego wyniku może być fakt, że młodszy lekarze w większym stopniu opierają swoje działania o wiedzę zdobytą na studiach dotyczącą przede wszystkim leków syntetycznych. Liczba ankietowanych lekarzy stosujących tego rodzaju produkty wzrasta w kolejnych grupach wiekowych i jest to istotne statystycznie dla porównania między grupą najmłodszą (<30 lat) i najstarszą (>50 lat).

W obrębie badanych grup lekarzy (interniści, lekarze rodzinni, neurologi, chirurdzy, okuliści), najrzadziej po tego rodzaju produkty sięgają lekarze chirurdzy (40%) a lekarze rodzinni stosują tego rodzaju produkty najczęściej (70%). Wynik uzyskany dla lekarzy internistów to 54%, neurologów 48%, okulistów 47% ankietowanych, którzy stosują tego rodzaju produkty. Na uzyskane wyniki dla poszczególnych specjalności lekarzy wpływ miała charakterystyka demograficzna danej grupy badanej. Jak już wcześniej zaznaczono, najmniej stosujących produkty pochodzenia naturalnego jest w grupie mężczyzn, którzy to stanowili większość w analizowanej grupie lekarzy chirurgów, co przełożyło się ostatecznie na uzyskany wynik.

Wyniki uzyskane w przeprowadzonym badaniu są zgodne z danymi literaturowymi. Na przykład w USA stosowanie tego rodzaju produktów przez fachowy personel medyczny wynosi 51%, w tym 48% stanowią lekarze (Gardiner i wsp. 2006). Przy okazji można wskazać, że badanie prowadzone w grupie lekarzy pracujących na uczelniach wyższych

w USA, wykazało dużą przewagę sceptycyzmu i braku przekonania, co do skuteczności CAM, wyjątek stanowiły tylko osoby stosujące tego rodzaju leczenie. Jednocześnie w czasie wywiadów ankietowani lekarze sugerowali dużą otwartość na zagadnienia związane z medycyną alternatywną oraz chęć poznania nowego rodzaju metody leczenia (Maha 2007). Wyniki cytowanego powyżej badania potwierdzają również ankietowani lekarze, którzy w większości swoją wiedzę na temat produktów pochodzenia naturalnego określili, jako niedostateczną (40%) lub dostateczną (43%). W kontekście stosowania produktów pochodzenia naturalnego, warto również podkreślić fakt, że pomimo częstego ich stosowania, zaledwie od 9% do 35% przypadków stosowania CAM jest odnotowanych w dokumentacji medycznej (Archer i Boyle 2008).

W odniesieniu do pacjentów, dane z rynku północnoamerykańskiego wskazują, że w latach 90 ubiegłego wieku, CAM stosowało ok. 40% osób, w tym zioła i suplementy diety 12%. Wyniki kolejnych badań z połowy ostatniego dziesięciolecia wskazują, że liczba osób stosujących CAM wzrasta (do 42 – 50% na początku ostatniego dziesięciolecia), w tym wzrasta liczba osób stosująca zioła i suplementy diety (do ok. 19%). Niepokojące zjawisko dotyczy również wzrostu spożycia suplementów diety przez dzieci i młodzież. W badaniach przeprowadzonych przez miejskie oddziały ratunkowe (ED), aż 45% opiekunów zgłaszało podawanie dziecku 1 lub więcej produktu ziołowego w okresie ostatnich 12 miesięcy (Babu i wsp. 2005). Inne badania wskazują, że na rynku północno amerykańskim stosowane ziół jest znacznie wyższe i zawiera się w przedziale od 22 do 40%. W przypadku ludności pochodzenia azjatyckiego i afrykańskiego stanowi nawet 50% (Archer i Boyle 2008; Lee 2000). W Polsce mamy dość jednolitą kulturowo populację, która tradycyjnie sięga po stosowane od stuleci preparaty ziołowe. Powoduje to prawdopodobnie brak aż tak dużych różnic, jak opisane powyżej dane z rynku północnoamerykańskiego. Inne dane z rynku północnoamerykańskiego wskazują, że liczba pacjentów stosujących suplementy diety jest znacznie wyższa i wynosi 85%. Dane te obejmują jednak, łączenie stosowane produkty witaminowe i roślinne (Kemper i wsp. 2006).

Wyniki przeprowadzonego badania ankietowego wskazują, że średnio 56% wszystkich ankietowanych stosuje produkty pochodzenia roślinnego, w tym największą grupę osób stosujących stanowią pacjenci (61%) a najmniejszą studenci (53%). Wynika to z faktu, że wszyscy ankietowani studenci są w grupie osób poniżej 30 roku życia, czyli w

grupie ankietowanych, którzy są osobami młodymi i rzadko chorującymi. Ponadto studenci w stosunku do grupy pacjentów posiadają wiedzę merytoryczną, pozwalającą w obrębie leków OTC wybrać leki o większej skuteczności działania. Nie mniej jednak sytuacja, w której prawie połowa ankietowanych studentów sięga po leki pochodzenia naturalnego, może być spowodowana faktem istnienia sporej grupy produktów z kategorii suplementów diety, które mają pozytywnie wpływać nie tylko na zdrowie stosującej je zdrowej osoby. Przykładem mogą tu być suplementy o deklarowanych właściwościach poprawiających urodę np. produkty wielowitaminowe ze skrzypem, produkty poprawiające wydolność fizyczną osób uprawiających sport np. produkty z żeń-szeń i surowcami zawierającymi kofeinę. Na wynik uzyskany w grupie studentów ma wpływ także fakt, że aż 72% ankietowanych stanowiły kobiety, które zgodnie z opisywanymi wcześniej wynikami, zdecydowanie częściej sięgają po produkty pochodzenia naturalnego. Wśród studentów 58% kobiet stosuje produkty pochodzenia naturalnego, a w grupie mężczyzn tylko 40%.

Charakterystyka demograficzna grupy ankietowanych pacjentów potwierdza wysoki wynik uzyskany w tej grupie odnoszący się do stosowania produktów pochodzenia roślinnego (grupa osób powyżej 50 roku życia stanowiła 48 %, a osób w wieku 30 – 50 lat 43%).

Wynik uzyskany w przeprowadzonym badaniu może zostać porównany z wynikiem innego badania, które przeprowadzono na terenie Polski, na grupie chorych ze stwardnieniem rozsianym zgłaszających się do poradni neurologicznej, lub hospitalizowanych na oddziale neurologicznym. Z 210 respondentów, 68,5% chorych zadeklarowało stosownie CAM, w tym ziołolecznictwo stanowiło 56% (Fryze i wsp. 2006). Uzyskany w badaniu wynik jest niższy niż w przypadku chorych na stwardnienie rozsiane (61% versus 68,5%), co wynikać może z faktu potwierdzonego w analizie literatury, iż chorzy na ciężkie i przewlekłe schorzenia częściej sięgają po tego rodzaju leczenie (CAM).

Wraz ze wzrostem liczby osób stosujących zioła i suplementy diety, wzrasta także liczba osób stosujących równocześnie leki, w tym przepisane przez lekarza leki wydawane na receptę. Badania z 2004 roku wskazywały już, że 54% osób stosujących zioła i suplementy diety stosowało równocześnie przynajmniej 1 lek na receptę. Badania z ostatnich lat wskazują, że liczba ta może być większa, i wynosić ok. 60% (Archer i Boyle

2008). Zjawisko nie zgłaszania równoczesnego stosowania preparatów pochodzenia roślinnego i innych leków dotyczy także młodzieży, tylko 29% badanych poinformowało lekarza podstawowej opieki zdrowotnej o stosowaniu tej grupy produktów, pomimo tego, że 10% z nich przyjmowało leki na receptę i leki roślinne jednocześnie. Potwierdzono to również w innym badaniu produktów pochodzenia roślinnego stosowanych u młodzieży i dzieci, w którym tylko 12,3% przypadków stosowania tej grupy produktów zostało zgłoszonych personelowi medycznemu. (Babu i wsp. 2005). Wśród pierwszych doniesień na temat równoczesnego stosowania ziół i leków na receptę największą grupę stanowiły osoby stosujące fluoksetynę (22%). Szczególnie narażona na zagrożenie interakcjami, jest grupa osób w wieku podeszłym, w której jak wynika z badań, aż 46% stosuje zioła lub suplementy mające działanie przeciwkrzepliwe. W grupie tej dodatkowo 52% stosuje także przepisany przez lekarza antykoagulant (Marinac 2007; Archer i Boyle 2008).

Najnowsze doniesienia naukowe potwierdzają ryzyko związane ze stosowaniem medycyny niekonwencjonalnej (CAM) przez osoby chore na padaczkę. Pomimo tego, że terapie te są stosowane we współistniejących dolegliwościach (np. depresja), to jednak mogą mieć negatywny wpływ na prowadzone leczenie szczególnie z uwagi na możliwość interakcji. Chorzy na padaczkę szczególnie często stosują liść miłorzębu by zwiększyć funkcje poznawcze oraz ziele dziurawca w celu łagodzenia objawów depresji. Są to surowce roślinne o potwierdzonych interakcjach z lekami syntetycznymi (Kwan i wsp. 2011).

Wyniki uzyskane w badaniu ankietowym, zarówno w grupie pacjentów, jak i studentów wskazują na duże podobieństwo do opisanych w literaturze proporcji. Osób stosujących równocześnie leki syntetyczne i preparaty pochodzenia roślinnego jest 38%. Wynik ten potwierdza występowanie zagrożenia interakcjami, na co również skazywali autorzy opublikowanych badań naukowych (Gardiner i wsp. 2008).

Z analizy badania ankietowego wynika, że w grupie pacjentów którzy stosują produkty pochodzenia roślinnego, równie często stosują oni leki jak i suplementy diety, z niewielką przewagą tej ostatniej kategorii (39% versus 45%). Informacje tą potwierdzili również lekarze na podstawie danych uzyskiwanych z wywiadów. Warto podkreślić fakt, że z uwagi na brak egzekwowania prawa dotyczącego właściwego oznakowania suplementów diety, na naszym rynku farmaceutycznym, produkty te

posiadają niezgodnie z prawem przypisane wskazania terapeutyczne. Pacjenci nie mając wiedzy na temat kategorii suplementów diety stosują tego rodzaju produkty zamiennie z lekami roślinnymi. Część produktów z tej grupy „naśladuje” też oznakowanie produktów leczniczych, minimalizując informację o prawdziwej kategorii, do której ten produkt należy. Powoduje to często brak rozeznania wśród pacjentów, z jakim produktem mają do czynienia. Fakt ten potwierdzają wyniki badania ankietowego, które wykazało, że wśród pacjentów jest najwięcej osób, które nie znają właściwej klasyfikacji stosowanych preparatów pochodzenia roślinnego. Warto w tym miejscu odnieść wyniki badania ankietowego do danych z rynku północno amerykańskiego. Obowiązujący w USA od 1994 roku akt prawny (DSHEA) określa przeznaczenie suplementów jedynie, jako preparatów o działaniu wspomagającym, które nie mogą posiadać właściwości leczniczych. Spowodowało to zmianę nastawienia konsumentów do tej grupy produktów. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że ponad 90% ankietowanych stosuje suplementy diety w celu utrzymania dobrego stanu zdrowia, a jedynie ok. 6 % w celu poprawy stanu zdrowia w czasie choroby. Ponadto tylko ok. 15% badanych uważa, że zioła i suplementy diety mogą mieć właściwości lecznicze (Archer i Boyle 2008). Warto podkreślić fakt, że wpływ na porównanie danych o produktach pochodzenia naturalnego, które pochodzą z USA i Europy ma odmienna klasyfikacja i definiowanie tego rodzaju preparatów. Obowiązująca na kontynencie północnoamerykańskim definicja CAM wg The National Center for Complementary and Alternative Medicine NCCAM (jednostka National Institutes of Health NIH, która specjalizuje się w terapiach CAM; <http://nccam.nih.gov>) tj. *„a group of diverse medical and health care systems, practices and products that are not presently considered to be part of conventional medicine”*, nie ma swojego odpowiednika w Europie i obejmuje o wiele więcej systemów terapeutycznych.

Kolejne zagadnienie, które bezpośrednio przekłada się na bezpieczeństwo stosowania produktów pochodzenia naturalnego to zgłaszanie faktu stosowania produktów pochodzenia naturalnego lekarzowi. W opinii ankietowanych lekarzy, sami pacjenci w zdecydowanej większości (77%), informują lekarzy o stosowanych przez nich lekach lub preparatach roślinnych. Dane z rynku północno amerykańskiego są różne, jedni autorzy raportują, że 67% pacjentów informuje o stosowaniu produktów pochodzenia naturalnego, według innych ok. 40% nie zgłasza tego faktu (Busse, 2005).

Inne z badań wskazują, że tylko 24% pacjentów zgłasza ten fakt lekarzowi (Archer i Boyle 2008). Różnice mogą być związane z badaną populacją, na co zwracali uwagę autorzy opisujący stosowanie CAM w grupie przewlekle chorych. W tej populacji informacje o samodzielnym stosowaniu tego rodzaju środków przekazuje lekarzowi tylko 49% (Mehta i wsp. 2008).

W odniesieniu do lekarzy, dane literaturowe wskazują, że tylko od 16 do 49% lekarzy pyta pacjentów o stosowanie CAM. W jednym z badań wykazano, że w USA 68% lekarzy zasięga informacji na temat leków OTC stosowanych przez pacjentów, ale tylko 47% na temat CAM w tym preparatów roślinnych (Jaski i wsp. 2000).

W przypadku pacjentów ok. 31% informuje sprzedawców tego rodzaju produktów, na temat stosowanych równocześnie leków. Aż 17% nigdy nie informuje o równocześnie stosowanych lekach kupując zioła i suplementy diety.

Większość wśród ankietowanych lekarzy zadeklarowała, że zasięga informacji od pacjentów na temat stosowanych przez nich leków roślinnych (69%). W porównaniu grup lekarzy, najrzadziej zasięgają informacji o stosowaniu tego rodzaju preparatów lekarze okuliści (23%), a o wiele częściej chirurdzy (55%), neurologzy (63%), interniści (78%) oraz lekarze rodzinni (82%). Na wynik ten ma wpływ fakt, że pacjenci zgłaszający się do lekarzy rodzinnych często samodzielnie stosują różnego rodzaju leczenie powszechnie występujących schorzeń jak przeziębienia czy infekcje. Brak leków lub preparatów pochodzenia roślinnego, które mogą być stosowane w schorzeniach okulistycznych, przekłada się na wynik uzyskany w tej grupie specjalistów.

Rozkład wyników badania w odniesieniu do zasięgania informacji na temat stosowanych produktów pochodzenia roślinnego jest na porównywalnym poziomie w grupie kobiet i mężczyzn, z tym że najczęściej wywiad tego rodzaju prowadzony jest przez kobiety z grupy powyżej 50 roku życia (76%). Inny trend można zaobserwować w grupie lekarzy okulistów, w której wywiad najczęściej przeprowadzają kobiety w wieku poniżej 30 roku życia (50%) a najrzadziej w wieku 40 – 50 lat (14%). Niski wynik odpowiedzi twierdzących (23%) wśród lekarzy okulistów, nie jest zaskoczeniem, gdyż przynajmniej oficjalnie zatwierdzone wskazania terapeutyczne leków roślinnych nie zalecają stosowania substancji roślinnych w schorzeniach narządu wzroku.

Kolejnym bardzo istotnym pytaniem z punktu widzenia ryzyka stosowania produktów pochodzenia naturalnego, jest świadomość lekarzy o istnieniu zagrożenia związanego

ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego. Analiza wyników badania wykazała, że zdecydowana większość lekarzy jest przekonana o występowaniu takiego zagrożenia (89%). W skali pięciostopniowej zagrożenie jest najczęściej określane przez lekarzy jako umiarkowane (46%) oraz średnie (38%). Najrzadziej zagrożenie ocenione zostało jako bardzo duże (3%).

Analiza demograficzna uzyskanych wyników dotyczących zagrożenia wskazuje, najrzadziej potwierdzają tego rodzaju ryzyko lekarze (mężczyźni) w wieku powyżej 50 lat (75%). Najbardziej przekonana o zarodzeniu jest grupa kobiet w wieku powyżej 50 lat (94%). W grupie lekarzy okulistów większość ankietowanych potwierdza istnienie ryzyka, a najmniej odpowiedzi twierdzących było w grupie kobiet w wieku 40 - 50 lat. W porównaniu analizowanych grup lekarzy o istnieniu zagrożenia przekonanych jest najwięcej lekarzy internistów (97%). W pozostałych grupach lekarzy 88% lekarzy rodzinnych, 85% neurologów, 82 % okulistów oraz 74% chirurgów. Jak wynika z porównania stanowiska lekarzy do ryzyka związanego ze stosowaniem preparatów pochodzenia roślinnego, najrzadziej o ich zagrożeniu wypowiadają się lekarze chirurdzy. Może to wynikać z faktu, że wpływ stosowania leków roślinnych jest tu stosunkowo niewielki, gdyż pacjenci poddający się operacjom chirurgicznym są wcześniej przygotowywani do zabiegów i nie stosują produktów pochodzenia naturalnego.

Wyniki badania wskazują, że wśród pacjentów jest najsilniejsze przekonanie o bezpieczeństwie stosowania produktów pochodzenia naturalnego, gdyż tylko 61 % uważa że mogą one stanowić zagrożenie. Wynik ten bardzo kontrastuje z tym uzyskanym wśród lekarzy (89%) oraz studentów (84%). Najbardziej przekonani o występowaniu zagrożenia są w grupie pacjentów mężczyźni powyżej 50 roku życia.

Analizując wyniki uzyskane wśród studentów, to o zagrożeniu w podobnym stopniu przekonane są kobiety (82%) jak i mężczyźni (83%).

W literaturze nie odnaleziono danych, które mogłyby być porównane z uzyskanymi w badaniu ankietowym. Problem kwantyfikacji ryzyka związanego ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego jest stosunkowo nowy i dopiero może zostać wykorzystany w ocenie bezpieczeństwa stosowania produktów pochodzenia naturalnego (Różański i Widy-Tyszkiewicz 2010).

Warto w tym miejscu przytoczyć stanowisko Brytyjskiej Agencji Leków (MHRA) w sprawie zagrożenia związanego ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego dla zdrowia publicznego, które obejmuje nie tylko zagadnienia związane z bezpośrednią toksycznością surowców roślinnych. Pozostałe opisane aspekty ryzyka to m.in.:

- *Opóźnienie skutecznego leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego.*
- *Przerwanie leczenia konwencjonalnego.*
- *Polipragmazja - jednoczesne stosowanie zbyt dużej liczby produktów.*
- *Brak jednolitych standardów regulacyjnych.*
- *Niewystarczająca informacja na temat bezpiecznego stosowania.*
- *Prowadzenie terapii przez osoby o niewystarczających kwalifikacjach*

Do jakościowych aspektów ryzyka związanych ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego zaliczono m.in.:

- *Zawartość roślin toksycznych (np. *Senecio sp.*, *Aristolochia sp.*)*
- *Zafałszowanie inną substancją roślinną o działaniu toksycznym.*
- *Zafałszowanie substancją syntetyczną (np. *sildenafil*, *sibutramina*, *nimesulid*).*
- *Zastosowanie toksycznych analogów substancji syntetycznych.*
- *Zanieczyszczenie metalami ciężkimi) lub ich stosowanie w składzie produktu (arsen, rtęć, ołów) (Ayurweda, Tradycyjna Medycyna Chińska - TCM)*
- *Kontaminacja w procesie wytwarzania (brak kontroli jakości, pestycydy, zanieczyszczenia mikrobiologiczne, katalizatory używane w procesie wytwarzania).*

Jak widać z przedstawionego przykładu MHRA, problem zagrożenia i ryzyka związanego ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego jest bardzo złożony, i tym ważniejsze jest dokładne jego określenie.

Analizując obecną sytuację na polskim rynku, główne zagrożenie stanowią produkty istniejące w obiegu internetowym, które nie podlegają oficjalnym mechanizmom kontroli. Na przykład w Polsce w roku 2010 można było nabyć w internecie preparat „*Żółć smoka – Pigułka dla wątroby*”, który w swoim składzie zawierał: *Gentiana scabra*, *Bupleurum chinense*, *Scutellaria baicalensis*, *Gardenia jasminoides*, *Alisma orientalis*, ***Aristolochia manchuriensis*** (surowiec zawierający AA), *Plantago asiatica*, *Angelica sinensis*, *Rehmannia glutinosa*, *Glycyrrhiza uralensi*. „Lek”



ten zalecany był w bardzo szerokich wskazaniach, w tym takich, które mogą maskować wystąpienie niewydolności nerek (pisownia oryginalna): „*dyskinezja (brak zdolności ruchowej) dróg żółciowych, żółtaczką o różnym podłożu, kamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego, ostre stany zapalne układu moczowo-płciowego, migrena, choroba nadciśnieniowa, zapalenie spojówek, stany zapalne organów miednicy małej (szczególnie u kobiet), z towarzyszącymi dolegliwościami, takimi jak wzrost temperatury ciała, żółta wydzielina z pochwy, bóle w podbrzuszu, świąd*”.

Niektórzy z autorów, jako istotne zagrożenie wymieniają wspomniane już, zjawisko maskowania działań niepożądanych przez objawy choroby, w której stosowano dany produkt pochodzenia naturalnego. Dotyczy to głównie leków roślinnych stosowanych w schorzeniach wątroby, których stosowanie wywołuje uszkodzenie tego narządu i wystąpienie objawów podobnych do tych w których zastosowano lek (glistnik jaskółcze ziele).

Za zagrożenie może być też uznany fakt, że jeżeli dojdzie do zatrucia to jako jego przyczyna niezmiernie rzadko brane są pod uwagę substancje roślinne. Wpływ na to może mieć niewystarczająca dostępność do publikacjach naukowych, analizujących przypadki zatruc produktów pochodzenia naturalnego lub omawiających przypadki interakcji surowców roślinnych.

Zagadnienie interakcji wytypowano jako jedno z ocenianych zagrożeń i poddano analizie w przeprowadzonym badaniu ankietowym.

Zdecydowana większość ankietowanych lekarzy (81%) potwierdziła, że surowce roślinne powodujące interakcje z lekami syntetycznymi są im znane. Analiza demograficzna wskazała, że najmniej osób posiadających wiedzę na temat interakcji jest w grupie mężczyzn w wieku 30 – 50 lat (74%) oraz mężczyzn w wieku powyżej 50 lat (77%). W porównaniu grup badanych specjalności, najczęściej deklarowali posiadanie informacji na temat interakcji lekarze interniści (85%), najrzadziej natomiast lekarze chirurdzy (55%). Wyniki badania w odniesieniu do posiadania informacji na temat interakcji w poszczególnych grupach specjalistów, są odzwierciedleniem omówionych wcześniej wyników dotyczących oceny zagrożenia. Analiza wykazała, że najwięcej odpowiedzi twierdzących uzyskano od lekarzy internistów, a najmniej od chirurgów. Uzyskany wynik całej ankietowanej grupy lekarzy w odniesieniu do posiadania informacji na temat interakcji (81%), potwierdza tym

samym wiarygodność oceny ryzyka, w której porównywalna liczba lekarzy (89%) stwierdziła, że istnieje zagrożenie związane ze stosowaniem produktów pochodzenia roślinnego.

Z punktu analizy zidentyfikowanego zagrożenia, związanego z brakiem zgłaszania działań niepożądanych, istotne było stwierdzenie, że stosunkowo duża grupa lekarzy potwierdziła wystąpienie u ich pacjentów niekorzystnych działań produktów pochodzenia roślinnego, w tym działań niepożądanych leków roślinnych (45%).

Kwestia zagrożenia związanego z produktami pochodzenia naturalnego, w postaci niezgłaszania działań niepożądanych, została opisana w analizowanych danych naukowych (Barnes 1998; Cuzzolin i wsp. 2006). Oficjalne statystyki działań niepożądanych rzadko obejmują grupę produktów pochodzenia naturalnego (leki roślinne, suplementy diety itp.), natomiast publikowane dane naukowe wskazują, że ok. 60% działań związanych z tą grupą produktów nie jest oficjalnie zgłaszanych (Cuzzolin i wsp. 2006). W przeprowadzonym badaniu można zaobserwować podobne zjawisko, gdyż działania niepożądane deklarowało około 10% pacjentów i studentów. Dane od lekarzy świadczą natomiast o tym, że zaobserwowali oni różnego rodzaju działania niepożądane związane ze stosowaniem produktów pochodzenia roślinnego aż u 45% pacjentów. Może to wynikać z faktu, że większość działań niepożądanych wynikających ze stosowania produktów pochodzenia naturalnego ma niewielkie nasilenie i ustępuje samoistnie, w związku z tym nie są kojarzone z działaniami niepożądanymi (np. ból głowy, uczucie senności, dolegliwości trawienne, nudności, wysypka, świąd). Tego rodzaju objawy, nawet o łagodnym przebiegu, są w wyniku prowadzonego wywiadu z pacjentem zgłaszane lekarzowi, który może poprawnie je zakwalifikować jako działania niepożądane. Z uwagi na ich łagodny charakter oraz najczęściej samoistne ustępowanie, nie są jednak zgłaszane do oficjalnego systemu monitorowania. Działania niepożądane często występują przy równoczesnym stosowaniu kilku produktów, dlatego też powstają trudności w zidentyfikowaniu produktu lub substancji roślinnej, która może być odpowiedzialna za ich wystąpienie. Rozwiązaniem tej sytuacji mógłby być system monitorowania dostosowany dla substancji roślinnych, który pozwoliłby pacjentowi na samodzielne zgłaszanie nawet łagodnych objawów, połączony z odpowiednią edukacją i dostępem do źródeł informacji na ten temat.

Warto w tym miejscu przytoczyć dane dotyczące wycofania z obrotu produktów zawierających ziele przęśli (*Ephedra sinica*). W 2001 roku w USA aż 64% wszystkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego było związane z tym surowcem, który stanowił tylko 0,82% wszystkich sprzedanych ziół (Archer i Boyle 2008).

Wśród źródeł wiedzy na temat leków i preparatów roślinnych, które zadeklarowali lekarze, przeważają książki i czasopisma naukowe (33%) oraz na porównywalnym poziomie szkolenia i konferencje naukowe oraz bazy danych i serwisy naukowe (18% i 17%).

Większość lekarzy swoją wiedzę na temat leków i preparatów roślinnych, ocenia w skali pięciostopniowej, jako niedostateczną (48%). Druga z najczęściej udzielanych odpowiedzi to ocena dostateczna (38%). Żaden z lekarzy nie określił swojej wiedzy, jako bardzo dobrej.

Najbardziej znanymi i rozpoznawanymi surowcami z wcześniej przygotowanej listy surowców, dla których opisano posiadanie interakcji z lekami syntetycznymi są: dziurawiec zwyczajny, czosnek zwyczajny oraz miłorząb japoński. Więcej niż połowa z ankietowanych lekarzy stwierdziła, że nie są im znane interakcje wymienionych surowców roślinnych. Surowce te są również wybierane jako najbardziej znane i najczęściej stosowane w opisywanych badaniach naukowych (Bardia i wsp. 2007).

Zdecydowana większość ankietowanych lekarzy (90%) stwierdziła również, że interesuje ich dalszy rozwój swojej wiedzy na temat leków i preparatów roślinnych. Analiza demograficzna wskazuje, że większej dostępności do wiedzy na temat leków pochodzenia naturalnego wśród lekarzy oczekują kobiety (93%), a w mniejszym stopniu mężczyźni (86%). Najczęściej są to osoby powyżej 50 roku życia. Analiza wyników uzyskanych wśród lekarzy specjalistów wykazała, że najrzadziej swoją wiedzę chcą poszerzyć lekarze okuliści (68%), najbardziej natomiast lekarze interniści. Fakt, że osoby młodsze rzadziej oczekują poszerzenia swojej wiedzy na temat produktów pochodzenia naturalnego wynika z tego, że zakres wiedzy zdobyty na studiach wydaje się być dla nich wystarczający.

Wśród udzielonych odpowiedzi większość z preferowanych źródeł informacji była wybierana równie często, z nieznaczną przewagą źródeł w postaci literatury fachowej (24%). Najrzadziej, jako źródło dodatkowej wiedzy, ankietowani wybierali źródła

oficjalne w postaci biuletynów i serwisów organów administracji państwowej (14%). Wynika to z faktu że wiedza na temat produktów pochodzenia naturalnego praktycznie nie występuje w tego rodzaju źródłach oficjalnych. Na przykład analiza danych przedstawiona na oficjalnych stronach Ministerstwa Zdrowia, Głównego Inspektora Farmaceutycznego oraz Głównego Inspektora Sanitarnego nie wykazała żadnych fachowych informacji na temat produktów pochodzenia naturalnego. Nie wyodrębniono również działów które mogłyby takie informacje zawierać oraz które kierowane byłyby zarówno do fachowego personelu jak i pacjentów. Strona oficjalna Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych ma co prawda oddzielny dział poświęcony lekom roślinnym, jednakże związany jest on wyłącznie z zagadnieniami rejestracji leków. Dział dotyczący monitorowania działań niepożądanych publikuje komunikaty dotyczące bezpieczeństwa związane ze wszystkimi rodzajami leków. Brak natomiast oddzielnej informacji o produktach pochodzenia naturalnego, możliwych zagrożeniach związanych z ich stosowaniem, czy też informacji skierowanej na ten temat do pacjentów (Konferencja Lek Bezpieczny; Urząd Rejestracji Leków 2006).

W odniesieniu do możliwości, jakie mogą zaoferować źródła oficjalne warto wspomnieć o listach substancji roślinnych, które mogą stanowić zagrożenie. Listy substancji niebezpiecznych, które dostępne są publicznie mają największy walor edukacyjny. Dzięki nim pacjenci mają większą świadomość tego, na co zwrócić uwagę stosując samodzielnie dany lek lub suplement diety. Jednakże wyroki ETS wskazują, że nie ma obecnie możliwości prawnych na stworzenie jednej listy europejskiej substancji roślinnych, gdyż istniejące przepisy nakazują ocenę każdego przypadku (produktu) jednostkowo oraz zabraniają wprowadzania przepisów, które mogłyby w jakimkolwiek stopniu utrudniać wolny przepływ towarów pomiędzy poszczególnymi krajami.

Z tej też przyczyny, działania podjęte przez Urząd Rejestracji Leków, mające na celu stworzenie polskiej listy substancji roślinnych, zostały kilka lat temu zaniechane. Umożliwiło to niestety wejście na polski rynek wielu budzących wątpliwości surowców roślinnych, w tym tych potencjalnie niebezpiecznych.

W tej sytuacji ważne jest prowadzenie wszystkich dozwolonych prawem akcji, mających na celu uświadamianie pacjentów w zakresie niebezpieczeństwa surowców roślinnych, gdyż tylko tą drogą można wyeliminować istniejące zagrożenia. Oczywistym jest wycofywanie z rynku preparatów, które spowodowały wystąpienie działań

niepożądanych, ale jest to działanie „po fakcie”, które niepotrzebnie powoduje narażenia zdrowia różnych grup pacjentów.

Wyniki badania wskazują, że wśród pacjentów najczęściej informacje na temat produktów pochodzenia naturalnego uzyskiwane są z mediów (37%). Znacznie rzadziej od fachowego personelu medycznego. Spory odsetek chorych, jako źródło informacji wykorzystuje internet, co potwierdza również dostępna literatura (Archer i Boyle 2008).

Wart podkreślenia jest również fakt, że wśród pacjentów i sprzedawców ziół i suplementów diety w USA, panuje przekonanie by nie pytać o tego rodzaju produkty lekarzy (“don’t ask, don’t tell”). Może to być związane z niewystarczającą znajomością lekarzy problematyki CAM, a szczególnie ziół i suplementów (Archer i Boyle 2008).

Porównując wyniki uzyskane w grupach badanych, można stwierdzić, że dane zadeklarowane przez pacjentów i studentów nie odbiegają w sposób istotny od informacji, które zebrali w wywiadach lekarze, w zakresie kategorii stosowanych produktów. Wskazywać to może poprawną komunikację pomiędzy lekarzami a ich pacjentami.

W dyskusji wyników uzyskanych w badaniu ankietowym należy również wspomnieć o ograniczeniach zastosowanej metody badawczej, co zresztą potwierdzają również wyniki opublikowanych badań. Ograniczeniem metody w postaci badania ankietowego, jest wpływ doboru grupy badanej na uzyskane wyniki. Nie mniej jednak, z uwagi na dużą liczbę respondentów wynikający z tego faktu błąd jest minimalizowany, o czym świadczą porównywalne wyniki uzyskane w badaniu i zawarte w innych opublikowanych badaniach naukowych.

Na zakończenie omawiania wyników badania ankietowego i zagadnień związanych z ryzykiem warto przytoczyć fakt, że dokonywane przez różnych autorów badania przeglądowe, potwierdzają relatywnie duże bezpieczeństwo stosowania surowców roślinnych oraz to, że ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego wiąże się zdecydowanie więcej korzyści niż ryzyka. Nie mniej jednak autorzy tych badań podkreślają potrzebę ciągłej edukacji, zarówno pacjentów jak i personelu medycznego, w zakresie bezpiecznego stosowania preparatów zawierających substancje pochodzenia naturalnego. (Pittler i Ernst 2003, Nortier i Vanherweghen 2007).

Również dane z ośrodków monitorowania zatruc, np. *American Association of Poison Control Centers* wskazują na niewiele dokładnie opisanych przypadków zatruc związanych z substancjami pochodzenia naturalnego (Watson i wsp. 2005; Bronstein i wsp. 2008). Autorzy badań zajmujących się problematyką bezpiecznego stosowania surowców roślinnych, podkreślają także fakt, że jedynie wprowadzenie jednolitych kryteriów oceny jakości preparatów, które trafiają na rynek, zarówno leków jak i suplementów diety, może kompleksowo poprawić bezpieczeństwo związane ze stosowaniem preparatów pochodzenia naturalnego, szczególnie o nie do końca poznanym składzie i działaniu np. TCM i Ajurweda (Nortier i Vanherweghen 2007).

W opublikowanych badaniach literaturowych opisano 6 kroków, które mogą pomóc lekarzom w dyskusji na temat stosowanych przez ich pacjentów suplementów diety i ziół, oraz może poprawić komunikację lekarza z pacjentem. Dotyczy rynku północnoamerykańskiego (Blackman 2007; Ashar i Rowland-Seymour 2008).

Krok 1: Zbieranie informacji na temat stosowanych przez pacjentów preparatów CAM.

Krok 2: Ocena stosowanych preparatów, w szczególności składu, oraz analiza na tej podstawie ryzyka związanego z ich stosowaniem.

Krok 3: Zmiana panującego wśród pacjentów przekonania, że wszystkie produkty pochodzenia naturalnego (CAM) są bezpieczne, poprzez omawianie problemów regulacyjnych związanych z suplementami diety. Wskazanie faktu, że tylko FDA może wykazać zagrożenie związane z ich stosowaniem, gdyż producenci nie muszą przedstawiać wyników badań bezpieczeństwa, oraz respektować przepisów GMP.

Krok 4: Wskazanie źródeł informacji dla lekarzy na temat produktów pochodzenia naturalnego (CAM), w szczególności na temat dostępnych danych z zakresu bezpieczeństwa i skuteczności.

Krok 5: Ocena stosunku ryzyka do korzyści z związanych ze stosowaniem tej grupy produktów, w kontekście leczenia konwencjonalnego.

Krok 6: Monitorowanie działań niepożądanych oraz odpowiedzi terapeutycznej na stosowane suplementy (Ashar i Rowland-Seymour 2008).

Wydaje się, że obecnie w Polsce za relatywnie wysokie bezpieczeństwo i małą ilość odnotowanych przypadków ciężkich działań niepożądanych lub interakcji odpowiadają

farmaceuci. Dzięki przekazywaniu informacji wraz z wydawanym z apteki lekiem oraz dzięki opiece farmaceutycznej, pacjent może bezpiecznie zastosować lek OTC. Wiedza farmaceutów na temat właściwości surowców roślinnych i leków pochodzenia naturalnego jest duża dzięki odpowiedniemu opracowaniu toku studiów farmaceutycznych (zajęcia z zakresu farmakognozji, nauki o leku roślinnym), a także późniejszych szkoleń zawodowych w których uczestniczą farmaceuci.

## VI. Wnioski

1. Przeprowadzony systematyczny przegląd artykułów dotyczących stosowania medycyny alternatywnej i/lub komplementarnej w Europie i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej wskazał na anonimową ankietę jako optymalną metodę oceny problematyki związanej z zastosowaniem produktów pochodzenia roślinnego.
2. Ankieta przeprowadzona w grupie lekarzy, pacjentów i studentów medycyny wskazała na:
  - a. znaczne rozpowszechnienie stosowania produktów pochodzenia roślinnego w poszczególnych badanych populacjach oraz odmienności w stosowaniu produktów pochodzenia roślinnego w zależności od płci i wieku lekarzy oraz rodzaju specjalizacji,
  - b. istnienie zagrożeń związanych z brakiem wiedzy pacjentów o istnieniu zagrożenia dla zdrowia w czasie stosowania leków roślinnych oraz brakiem informowania lekarzy przez pacjentów o stosowaniu preparatów pochodzenia roślinnego i o występowaniu działań niepożądanych wynikających z ich przyjmowania,
  - c. duże oczekiwania związane z pogłębianiem wiedzy na temat preparatów pochodzenia roślinnego ze strony lekarzy i studentów przy deklarowanej niewielkiej wiedzy dotyczącej tej grupy produktów.
3. W związku z powyższym należy prowadzić akcje edukacyjne dotyczące preparatów pochodzenia roślinnego i suplementów diety skierowane do szerokiego grona odbiorców. Istnieje także potrzeba zwiększenia godzin dydaktycznych poświęconych tym substancjom, a szczególnie bezpieczeństwu ich stosowania.



## VII. Streszczenie

Rynek produktów pochodzenia naturalnego w Europie i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (USA) rozwija się bardzo dynamicznie. Rozwiązania prawne i administracyjne związane z grupą produktów pochodzenia naturalnego w Europie (w tym w Polsce) oraz w Ameryce Północnej zapewniają bezpieczeństwo ich stosowania, a organizacje międzynarodowe w takim samym stopniu wspierają kraje europejskie, jak i USA w ujednocnieniu działań, których celem jest utrzymanie tego bezpieczeństwa.

Analiza przykładów substancji toksycznych, takich jak kwas arystolochowy (AA) i alkaloidy pirolizydynowe (PA) wskazuje, że obowiązujące systemy prawno-administracyjne są dość dobrze dostosowane do ochrony zdrowia pacjentów, bez względu na to, czy na rynku występują w większym procencie suplementy diety czy leki roślinne.

We wstępie pracy przedstawiono uniwersalne narzędzie służące do oceny ryzyka związanego ze stosowaniem konkretnych surowców roślinnych. Model ten nie był dotychczas stosowany w określeniu ryzyka związanego z surowcami roślinnymi, jednakże nawet na obecnym, początkowym etapie tworzenia tego mechanizmu, można zauważyć duże korzyści z jego zastosowania. W ocenie przydatności modelu oceny ryzyka, wykorzystano informacje na temat kwasu arystolochowego (AA) i alkaloidów pirolizydynowych (PA) do zobrazowania jego działania. Uzyskane wyniki potwierdzają ogromną rolę informacji w zapewnieniu bezpieczeństwa stosowania produktów pochodzenia naturalnego.

Przeprowadzona analiza zagadnień związanych z działaniami niepożądanymi wskazuje na wady obecnego systemu monitorowania w kontekście leków roślinnych. Prawie 60% pacjentów stosujących produkty roślinne nie zgłasza faktu ich wystąpienia personelowi medycznemu. W zakresie interakcji surowców roślinnych zwraca uwagę fakt istnienia niepokojącego zjawiska związanego z nieinformowaniem lekarza o stosowanych produktach pochodzenia naturalnego, oraz tego, że lekarze mając niewystarczającą wiedzę na temat właściwości leków roślinnych, nie zasięgają informacji na temat stosowania ich przez chorych.

W celu oceny sytuacji związanej ze stosowaniem produktów pochodzenia naturalnego w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe. Jego założeniami była przede wszystkim ocena stosowania produktów pochodzenia naturalnego przez lekarzy, pacjentów i studentów medycyny, oraz określenie percepcji stopnia zagrożenia związanego z tą grupą produktów. Ponadto zbadano deklarowaną częstość występowania działań niepożądanych po ich zastosowaniu. Ocenie poddano komunikację lekarza z pacjentem szczególnie w aspekcie stosowania jednocześnie leczenia konwencjonalnego oraz preparatów pochodzenia naturalnego.

W badaniu wzięło udział 812 respondentów, w tym 66% lekarzy, 19% studentów oraz 15% pacjentów.

Analizując dane demograficzne, produkty z tej kategorii częściej stosowane były przez lekarzy kobiety i wynik ten był istotny statystycznie. Można również zauważyć, że produkty pochodzenia naturalnego częściej stosowane są przez osoby po pięćdziesiątym roku życia. W odniesieniu do badanych specjalności tego rodzaju produkty najczęściej stosowane są przez lekarzy rodzinnych, a najrzadziej przez chirurgów. Za zagrożenie uznano fakt, że 46% pacjentów nie zgłasza stosowania leków lub preparatów pochodzenia roślinnego lekarzom, a 38% z nich równocześnie stosuje produkty pochodzenia naturalnego oraz leki syntetyczne. Wydaje się, że wynika to głównie z niewystarczającej wiedzy na temat produktów pochodzenia roślinnego oraz ograniczonego dostępu do rzetelnych źródeł informacji.

Zagrożenie ulega zmniejszeniu dzięki lekarzom, którzy zasięgają informacji na temat stosowania produktów pochodzenia naturalnego przez pacjentów (69%). W przypadku poszczególnych grup specjalistów najczęściej są to lekarze rodzinni (82%), a najrzadziej lekarze okuliści (23%). Bardzo mały odsetek lekarzy okulistów, którzy w wywiadzie potwierdzają stosowanie produktów pochodzenia naturalnego, może wynikać z faktu, że niewiele jest preparatów z tej kategorii, które mogą być stosowane w chorobach narządu wzroku. Jednocześnie lekarze okuliści podobnie jak pozostałe grupy specjalistów przekonani są o zagrożeniu związanym z tą grupą produktów (82%). Duży odsetek pacjentów (61%) jest przekonany o bezpieczeństwie produktów pochodzenia naturalnego. Wynik ten różni się znacznie od opinii pozostałych badanych grup, wśród których 89% lekarzy i 84% studentów przekonanych jest o występowaniu zagrożenia. Wśród lekarzy najczęściej taką opinię wyrażali interniści (97%), a najrzadziej chirurdzy

(74%). Wielu z ankietowanych lekarzy zadeklarowało znajomość problematyki związanej z interakcjami produktów pochodzenia naturalnego z lekami syntetycznymi (81%). Lekarze i studenci wskazywali: dziurawiec, czosnek i miłorząb jako surowce roślinne najczęściej wywołujące interakcje z lekami syntetycznymi. Najwięcej lekarzy internistów zadeklarowało posiadanie informacji na temat interakcji produktów roślinnych (85%), a najmniej lekarzy chirurgów (55%). Lekarze jako najczęstsze źródło informacji o produktach z tej kategorii deklarowali książki lub czasopisma naukowe (33%). Wśród studentów oraz pacjentów najwięcej osób wybrało jako źródło wiedzy druki informacyjne. 90% ankietowanych lekarzy zadeklarowało chęć poszerzenia swojej wiedzy na temat produktów pochodzenia roślinnego. Przyczyny tak wysokiego wyniku można dopatrywać się w ocenie posiadanej przez lekarzy wiedzy z tego zakresu, która w większości została zadeklarowana jako niedostateczna (48%) lub dostateczna (38%). Ankietowani lekarze wskazali na znaczącą liczbę pacjentów (45%), u których wystąpiły działania niepożądane związane ze stosowaniem produktów pochodzenia roślinnego. W zdecydowanie mniejszym stopniu są o tym przekonani pacjenci i studenci (odpowiednio 12% i 6%). Powodem tego może być fakt, że nie wszystkie objawy niepożądane mogą być właściwie zinterpretowane przez chorych. W obecnej sytuacji za bezpieczeństwo stosowania produktów pochodzenia naturalnego dostępnych na polskim rynku odpowiadają farmaceuci. Dzięki przekazywaniu niezbędnych informacji dotyczących stosowania wraz z wydawanym preparatu z apteki, chory może właściwie stosować lek wydawany bez recepty (OTC) lub suplement diety zawierający substancje pochodzenia roślinnego.

## **VII.1. Summary**

### **The safety of natural products in Europe and North America. Questionnaire survey on the use of natural products in Poland.**

Natural products market in Europe and the United States of America (USA) is developing very dynamically. Legal and administrative solutions associated with a group of natural products in Europe (including Poland) and North America ensure the safety of their use. International organizations e.g. World Health Organization (WHO), The International Conference on Harmonisation (ICH) equally support the European and North America countries in unification of actions to maintain safety use of those products. Analysis of examples of toxic substances, such as aristolochic acids (AA) and pyrrolizidine alkaloids (PA) indicates that the existing administrative and legal systems are quite well adapted to protect the health of patients, regardless of whether on the market a greater percentage of dietary supplements or drugs plant occur. In the introduction of the dissertation was present a universal tool for assessing the risks associated with use of specific plant materials.

This model was not previously used in identifying the risks associated with herbal substance. Even at this early stage of its creation, we can see major benefits from its use. In evaluating the risk assessment model, the information about aristolochic acids (AA) and pyrrolizidine alkaloids (PA), was used to illustrate the mechanism of its action. These results confirm the important role of information in ensuring the safety of natural products.

The analysis of issues related to adverse drug reactions indicates a defect of the current drug monitoring system in the context of herbal medicines. Almost 60% of patients using such products do not report this fact to health care professions. The issues related to interactions of herbal substances indicate a disturbing problem associated with the communication between doctors and patients about using natural products. Another problem is that, the doctors having insufficient knowledge about the properties of natural products, and do not get information on their use by patients.

To take measures to assess the situation of the natural products in Poland a survey was carried out. Assumptions of the study, were primarily assess the use of natural products by physicians, patients, students, and determined the perception of the threat posed by natural products. Additionally the occurrence of side effects after using the products of natural origin was examined. Physician – patient communication were assessed in the particular situation when both, conventional treatment and natural products was taken.

The study involved 812 respondents, including physicians 66%, students 19% and 15% of patients. The results, beside the background of scientific reports indicate that, Polish doctors quite well known issues related with the products of natural origin. The reason for this outcome may be based on relatively frequent use of natural products (54%) by doctors. In comparison with this outcome, the highest use of those products was indicated in group of patients (61%). Natural products are often used by women doctors and the result was statistically significant. Those products are frequently used by people, after fifty years of age. Analyzing results from doctors in different specialization, such products are used most frequently by family physicians, and least often by surgeons. The threat was the fact that 46% of patients do not report the use natural products their doctors and 38% of them also used such products and synthetic drugs. This is mainly due to insufficient knowledge about this group of products and lack of access to reliable sources of information. The threat is reduced by doctors who consult information on use of natural products by patients (69%). For each group of specialists, family doctors are usually do this (82%) and least likely to do are ophthalmologists (23%). A relatively small percentage of ophthalmologists who confirmed in an interview the use of natural products by patients, may result from the fact that there are very little preparations in this category, which can be used in eye diseases. Ophthalmologists at the same time as other groups of doctors are convinced about the risks of natural products (82%). In comparison, a large proportion of patients (61%) are convinced of the safety of natural products. This result differs significantly from the opinion of the other treatment groups, among which 89% of physicians and 84% of students are convinced about the occurrence of the threat. Among physicians most frequently expressed such an opinion internists (97%) and least often surgeons (74%). Many of the surveyed doctors said they know interaction of natural products

with synthetic drugs (81%). Doctors and students as the most important plants which interact with synthetic drugs pointed out: St. John's wort, garlic and ginkgo. Most internists declared possession of information on the interactions of plant products (85%) and least the surgeons (55%). Doctors as the most common source of information about natural products declare books or scientific journals (33%). Many of patients and students have chosen as a primary source of knowledge product labeling. 90% of surveyed physicians said they wish to broaden their knowledge about the natural products. Reasons for this high result can be seen in assessment of the present knowledge possessed by doctors in this field, which was rated as poor (48%) or satisfactory (38%). Interviewed physicians indicated a significant number of patients (45%) who experienced an adverse drug reaction associated with the use of natural products. Decidedly less confident of experienced adverse drug reactions were patients and students (respectively 12% and 6%). The reason may be that not all side effects can be properly interpreted by the patients.

In the current situation pharmacists are responsible for the safety of natural products on the Polish pharmaceutical market. Communication between patient and pharmacist are the source of the necessary information, concerning the safety use of the over the counter (OTC) herbal products or dietary supplement containing substances of plant origin. Pharmacists possess knowledge of the properties of herbal materials and drugs during the studies (e.g. pharmacognosy), as well as after completion of studies in vocational training.

## VIII. Piśmiennictwo

1. Archer EL, Boyle DK. Herb and supplement use among the retail population of an independent, urban herb store. *J Holist Nurs.* 2008; 26: 27-35.
2. Aristolochia Summary Report, Committee for Veterinary Medicinal Products, EMEA/MRL/271/97-FINAL, 1997.
3. Arlt VM, Stiborova M, Schmeiser HH. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis* 2002; 4: 265-277.
4. Arlt VM, Stiborova M, vom Brocke J, Simões ML, Lord GM, Nortier JL, Hollstein M, Phillips DH, Schmeiser HH. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer. *Carcinogenesis* 2007; 28: 2253-2261.
5. Ashar BH, Rowland-Seymour A. Advising patients who use dietary supplements. *Am J Med.* 2008; 121: 91-97.
6. Awang DV, Fugh-Berman A. Herbal interactions with cardiovascular drugs. *J Cardiovasc Nurs.* 2002; 16:64-70.
7. Babu KM, McCormick MA, Dabaty P, Bird SB. Pediatric Dietary Supplement Use- An Update. *Clin Ped Emerg Med.* 2005; 6:85-92.
8. Barnes J, Mills SY, Abbot NC, Willoughby M, Ernst E. Different standards for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face-to-face interviews with 515 users of herbal remedies. *Br J Clin Pharmacology.* 1998; Vol. 45: 496-500.
9. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Bentaberry F, Dumoulin C, Longy-Boursier M, Lifermann F, Dehais J, Schaeffer T, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA* 2002; 288: 1588.
10. Blackman JA. Are you ready to discuss complementary and alternative medicine? *Fam Pract Manag.* 2007; 14: 26-30.
11. Borkowski B. (red.) *Rośliny Lecznicze w Fitoterapii. Kompendium roślin leczniczych uszeregowanych według zakresów stosowania na podstawie monografii opracowanych przez Komisję E Federalnego Urzędu Zdrowia RFN.* IRiPZ, Poznań 1994.

12. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Heard SE. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clin Tox* 2008; 46: 927–1057.
13. Brusick D, Mengs U. Assessment of the genotoxic risk from laxative senna products. *Environ Mol Mutagen*. 1997; 29:1-9.
14. Burns A, Burns R. *Basic Marketing Research*. New Jersey: Pearson Education. 2008; 245.
15. Bardia A, Nisly NL, Zimmerman MB, Gryzlak BM, Wallace RB. Use of herbs among adults based on evidence-based indications: findings from the National Health Interview Survey. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82: 561-566.
16. Bubela T, Boon H, Caulfield T. Herbal remedy clinical trials in the media: a comparison with the coverage of conventional pharmaceuticals. *BMC Med*. 2008; 26: 6-35.
17. Busse JW, Heaton G, Wu P, Wilson KR, Mills EJ. Disclosure of natural product use to primary care physicians: a cross-sectional survey of naturopathic clinic attendees. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80: 616-623.
18. Chavez ML, Jordan MA, Chavez PI. Evidence-based drug-herbal interactions. *Life Sci*. 2006; 78: 2146-2157.
19. Clement YN, Williams AF, Khan K, Bernard T, Bholá S, Fortuné M, Medupe O, Nagee K, Seaforth CE. A gap between acceptance and knowledge of herbal remedies by physicians: the need for educational intervention. *BMC Complement Altern Med*. 2005; 18: 5-20.
20. Combest W, Newton M, Combest A, Kosier JH. Effects of Herbal Supplements on the Kidney; *Urol Nurs*. 2005; 25:381-386.
21. Commission Public Consultation: As Assessment of the Community System of Pharmacovigilance; EMEA/HMPC/189868/2006.
22. Committee for Veterinary Medicinal Products: Summary report *Symphyti radix*; EMEA/MRL/649/99-FINAL, 1999.
23. Cosyns JP. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. *Drug Saf*. 2003; 26: 33-48.
24. Eisenberg DM, Wetzel MS, Kaptchuk TJ. Courses Involving Complementary and Alternative Medicine at US Medical Schools *JAMA* 1998; 280: 1569-1575.



25. Cuzzolin L, Zaffani S, Benoni G. Safety implications regarding use of phytomedicines; *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 37-42.
26. DeBelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int.* 2008; 74: 158-169.
27. Decyzja KE z 21.11.2008: COMMISSION DECISION of 21 November 2008 establishing of a list of herbal substances, preparations and combinations thereof for use in traditional herbal medicinal products; *Dz. U. L 328/42 z 6.12.2008.*
28. Draft Guideline on selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products/herbal medicinal products; EMEA/HMPC/67644/2009.
29. Dulęba K, Wysocki M, Styczyński J. Physicians attitudes towards complementary and alternative medicine in patients with cancer: preliminary report from pediatric and oncology centers; *Med Wieku Rozw* 2008; 12: 1148-1154.
30. Dyrektywa Nr UE 2001/83: DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use; *Dz. U. L 311 z 28.11.2001.*
31. Dyrektywa UE Nr 2002/46: DYREKTYWA 2002/46/WE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY z dnia 10 czerwca 2002 roku w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich odnoszących się do suplementów żywnościowych; *Dz. U. L 183/51 z 12.7.2002.*
32. Dyrektywa UE Nr 2004/24: DIRECTIVE 2004/24/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use; *Dz. U. L 136/85 z 30.4.2004.*
33. Ernst E. The role of complementary and alternative medicine in cancer. *Lancet Oncol* 2000; 1: 176–180.
34. Ernst E. A primer of complementary and alternative medicine commonly used by cancer patients. *Med J Aust.* 2001; 174: 88–92.
35. Ernst E. Herbal medicines – they are popular, but are they also safe? *Eur J Clin Pharmacology.* 2006; 62: 1-2.
36. Ernst E. Herbal medicines: balancing benefits and risks. *Novartis Found Symp.* 2007; 282: 154-167, 167-72, 212-218.
37. Firenzuoli F, Gori L, Di Simone L, Morsuillo M. Herbs on the Internet: risky information; *Recenti Prog Med.* 2006; 97: 189-192.

38. Fryze W, Mirowska-Guzel D, Wiszniewska M, Darda-Ledzion L, Członkowski A, Członkowska A. Alternative methods of treatment used by multiple sclerosis patients in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 2006; 40: 386-390.
39. Gardiner P, Legedza A, Woods C, Phillips RS, Kemper KJ. Herb use among health care professionals enrolled in an online curriculum on herbs and dietary supplements. *J Herb Pharmacother.* 2006; 6: 51-64.
40. Gardiner P, Phillips R, Shaughnessy AF. Herbal and dietary supplement-drug interactions in patients with chronic illnesses. *Am Fam Physician* 2008; 77: 73-78.
41. Gold LS, Slone TH. Aristolochic Acid, an Herbal Carcinogen, Sold on the Web after FDA Alert. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1576-1577.
42. Grollman AP, Jelakovic B. Role of Environmental Toxins in Endemic (Balkan) Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2817–2823.
43. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *PNAS* 2007; 104: 12129–12134.
44. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population; EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005.
45. Guideline on Non-Clinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration; EMEA/HMPC/32116/2005.
46. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations; EMEA/HMPC/104613/2005.
47. Guideline on the assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations; EMEA/HMPC/107079/2007.
48. Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products; EMEA/HMPC/71049/2007.
49. Goh LY, Vitry AI, Semple SJ, Esterman A, Luszcz MA. Self-medication with over-the-counter drugs and complementary medications in South Australia's elderly population. *BMC Complement Altern Med.* 2009; 9: 42: 1-10.

50. Györik S, Stricker H. Severe pulmonary hypertension possibly due to pyrrolizidine alkaloids in polyphytotherapy; *Swiss Med Wkly*. 2009; 139: 210-211.
51. Haefeli WE., Martin-Facklam M, Rieger K, Riedel KD, Burhenne J., Walter-Sack I. Undeclared exposure to St. John's Wort in hospitalized patients. *Brit J Clin Pharmacol*. 2004; 58: 437-441.
52. Higgins JPT, Green S, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2; The Cochrane Collaboration, 2009.*
53. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphtalene and Styrene. IRAC Press, Lyon 2002 Vol.82.
54. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol*. 2005; 98: 1-14.
55. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61: 2163-2175.
56. Jaski ME, Schwartzberg JG, Guttman RA, Noorani M. Medication review and documentation in physician office practice. *Eff Clin Pract*. 2000; 3: 31-34.
57. Kaplan S, Garrick BJ. On The Quantitative Definition of Risk. *Risk Analysis*. 1981; 1: 11-27.
58. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365: 919-926.
59. Kaczmarczyk S. *Badania marketingowe – metody i techniki*. PWE, Warszawa 1995.
60. Kemper KJ, Gardiner P, Gobble J, Woods C, Kemper KJ. Expertise about herbs and dietary supplements among diverse health professionals. *BMC Complement Altern Med*. 2006; 28: 6-15.
61. Kohlmunzer S. *Farmakognozja, podręcznik dla studentów farmacji*. PZWL, Warszawa 1985.
62. Lee MM, Lin SS, Wrensch MR. Alternative therapies used by women with breast cancer in four ethnic populations. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 42-47.
63. Loya AM, González-Stuart A, Rivera JO. Prevalence of polypharmacy, polyherbacy, nutritional supplement use and potential product interactions among older adults living on the United States-Mexico border: a descriptive, questionnaire-based study. *Drugs Aging* 2009; 26: 423-436.

64. Marinac JS, Buchinger CL, Godfrey LA, Wooten JM, Sun C, Willsie SK. Herbal Products and Dietary Supplements: A Survey of Use, Attitudes, and Knowledge Among Older Adults; *J Am Osteopath Assoc.* 2007; 107: 13-23.
65. Mehta DH, Phillips RS, Davis RB, McCarthy EP. Use of complementary and alternative therapies by Asian Americans. Results from the National Health Interview Survey. *J Gen Intern Med.* 2007; 22: 762-767.
66. Mehta DH, Gardiner PM, Phillips RS, McCarthy EP. Herbal and dietary supplement disclosure to health care providers by individuals with chronic conditions. *J Altern Complement Med.* 2008; 14: 1263-1269.
67. Maha N, Shaw A. Academic doctors' views of complementary and alternative medicine (CAM) and its role within the NHS: an exploratory qualitative study. *BMC Complement Altern Med.* 2007; 30: 7-17.
68. Moro PA., Casseti F, Giugliano G, Falce MT, Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Santuccio C. Hepatitis from Greater celandine (*Chelidonium majus* L.): review of literature and report of a new case. *J Ethnopharmacol.* 2009; 124: 328-332.
69. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, Depierreux MF, De Pauw L, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Vanherweghem JL. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med.* 2000; 342: 1686-1692.
70. Nortier JL, Schmeiser HH, Mumiz Martinez MC, Arlt VM, Vervaeet C, Garbar C.H, Daelemans P, Vanherweghem JL. Invasive urothelial carcinoma after exposure to Chinese herbal medicine containing aristolochic acid may occur without severe renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 426-428.
71. Nortier JL, Vanherweghem JL. For patients taking herbal therapy—lessons from aristolochic acid nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 1512-1517.
72. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5: 433-451.
73. Pittler MH, Ernst E. Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products; *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 451-471.
74. Public statement on “CPMP list of herbal drugs with serious risks, dated 1992”; EMEA/ HMPC/ 246736/05

75. Public statement on the risks associated with the use of herbal products containing *Aristolochia* species; EMEA/HMPC/138381/2005
76. Reflection paper on ethanol content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products used in children; EMEA/HMPC/85114/2008 z 6.11.2008
77. Regulacja UR Nr 726/2004: REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, (Dz. U. L 136/1 z 30.4.2004)
78. Report on Carcinogens Background Document for Aristolochic Acids: National Toxicology Program 2008.
79. Rick NG. Drugs: From discovery to approval. Second Edition. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey 2009.
80. Rietjens IM, Martena MJ, Boersma MG, Spiegelberg W, Alink GM. Molecular mechanisms of toxicity of important foodborne phytotoxins. *Mol Nutr Food Res.* 2005; 49: 131 – 158.
81. Roulet M, Laurini R, Rivier L, Calame A: Hepatic veno-occlusive disease in newborn infant of a woman drinking herbal tea *J Pediatr.* 1988; 112: 433-436.
82. Różański M, Widy-Tyszkiewicz E. Ocena badań klinicznych roślinnych produktów leczniczych według kryteriów medycyny opartej na dowodach naukowych. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2007; 9: Suppl. 1, 17-19.
83. Różański M, Widy-Tyszkiewicz E. Quantitative risk assessment of herbal medicines showing interactions with drugs used for the treatment of cardiovascular diseases. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2010; 12: Suppl. 2, 13-16.
84. Różański M., Widy-Tyszkiewicz E.. Ryzyko i korzyści samodzielnego stosowania produktów leczniczych pochodzenia naturalnego. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2009; 11: Suppl. 1: 45-46.
85. Różański M, Widy-Tyszkiewicz E. Zagrożenia wynikające ze stosowania suplementów diety pochodzenia roślinnego. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2008; 10: Suppl. 1: 49-52.
86. Rozporządzenie UE Nr 178/2002: ROZPORZĄDZENIE (WE) NR 178/2002 PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY z dnia 28 stycznia 2002 r. ustanawiające ogólne zasady i wymagania prawa żywnościowego, powołujące Europejski

Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności oraz ustanawiające procedury w zakresie bezpieczeństwa żywności (Dz. U. L 31 z 1.2.2002).

87. Skalli S, Zaid A, Soulaymani R. Drug interactions with herbal medicines. *TherDrugMonit.* 2007; 29: 679-686.
88. Spolarich AE, Andrews L. An examination of the bleeding complications associated with herbal supplements, antiplatelet and anticoagulant medications. *J Dent Hyg.* 2007; 81:67.
89. Strom BL. How the US drug safety system should be changed. *JAMA.* 2006; 3, 295: 2072-2075.
90. Szweykowski A, Szweykowski J. Słownik botaniczny. Wiedza Powszechna, Warszawa 2003.
91. The Recommendations on the ethanol threshold in oral liquid preparations administered to children. AFSSAPS, 5/04/2007.
92. Tobin JJ, Walsh G. Medical Product Regulatory Affairs; WILEY-VVGH Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim 2008.
93. Tovar RT, Petzel RM. Herbal Toxicity; *Dis Mon* 2009; 55: 592-641.
94. Ulbricht C, Chao W, Costa D, Rusie-Seamon E, Weissner W, Woods J. Clinical Evidence of Herb-Drug Interactions: A Systematic Review by the Natural Standard Research Collaboration, *Curr Drug Metabol.* 2008; 9: 1063-1120.
95. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers Jr GC, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J, Flanagan A, Wruk KM. 2004 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System; American Association of Poison Control Centers 2005.
96. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues; WHO 2007.
97. WHO monographs vol. 1.: WHO monographs on selected medicinal plants.— Vol. 1. World Health Organization, Geneva 1999.
98. WHO monographs vol. 2.: WHO monographs on selected medicinal plants.— Vol. 2. World Health Organization, Geneva, 2002.
99. WHO monographs vol. 3.: WHO monographs on selected medicinal plants.— Vol. 3. World Health Organization, Geneva 2007.
100. Witkowicz J. Nefropatia arystolochowa. *Przegląd Lekarski* 2009; 66: 253-256.

101. Woolf A D. Herbal Remedies and Children: Do They Work? Are They Harmful? *Pediatrics* 2003; 112:240-246.
102. Werneke U, Earl J, Seydel C, Horn O, Crichton P, Fannon D. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *Brit Journal of Cancer*. 2004; 90:408-413.
103. Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, Chen X, Yu X, Xue CC, Herington A. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today* 2007; 12:664-673.

## VIII.1. Spis rycin

Ryc. 1. Kraj, w którym przeprowadzono opisanie w literaturze badanie.....	34
Ryc. 2. Rodzaj przeprowadzonego i opisanego badania.....	35
Ryc. 3. Liczba publikacji z poszczególnych lat. ....	35
Ryc. 4. Macierz ryzyka (risk matrix); Wartość ryzyka L- low, M – medium, H – high. ...	45
Ryc. 5. Graficzne przedstawienie ryzyka dla alkaloidów pirolizydynowych oraz kwasu arystolochowego.....	46
Ryc. 6. Działania niepożądane w 1998 roku (Barnes 1998).....	49
Ryc. 7. Działania niepożądane w 2006 roku (Cuzzolin i wsp., 2006) .....	49
Ryc. 8. Kraj w którym przeprowadzono badanie „ <i>Complementary and Alternative Medicine</i> ” .....	58
Ryc. 9. Wielkość próby badanej „ <i>Complementary and Alternative Medicine</i> ” .....	59
Ryc. 10. Rodzaj badania „ <i>Complementary and Alternative Medicine</i> ” .....	59
Ryc. 11. Kraj w którym prowadzono badanie „ <i>herbal drug, herbal medicine</i> ” .....	60
Ryc. 12. Wielkość próby badanej „ <i>herbal drug, herbal medicine</i> ” .....	60
Ryc. 13. Rodzaj badania „ <i>herbal drug, herbal medicine</i> ” .....	60
Ryc. 14. Kraj w którym prowadzono badanie „ <i>food supplement(s)</i> ” .....	61
Ryc. 15. Wielkość próby badanej „ <i>food supplement(s)</i> ” .....	61
Ryc. 16. Rodzaj badania „ <i>food supplement(s)</i> ” .....	61



## VIII.2. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie przykładowej skali opisowej (pięciostopniowej) .....	42
Tabela 2. Przykładowe określenia konsekwencji wystąpienia zagrożenia. ....	43
Tabela 3. Przykładowe określone prawdopodobieństwa wystąpienia zagrożenia. ....	43
Tabela 4. Przykładowe określenie informacji o zagrożeniu.....	44
Tabela 5. Wartość ryzyka. ....	45
Tabela 6. Liczebność badanych populacji w zależności od płci. ....	66
Tabela 7. Wyniki badania wśród lekarzy (n = 533). ....	67
Tabela 8. Porównanie wybranych elementów ankiety w grupie kobiet i mężczyzn.....	70
Tabela 9. Porównanie wybranych elementów w skrajnych grupach wiekowych (<30 r.ż i >50 r.ż) .....	70
Tabela 10. Porównanie wybranych elementów w skrajnych grupach wiekowych (<30 r.ż i >50 r.ż) w zależności od płci.....	71
Tabela 11. Porównanie wybranych elementów w poszczególnych grupach wiekowych w zależności od płci (*p wyliczone testem chi kwadrat dla porównań między grupą kobiet i mężczyzn w poszczególnych grupach wiekowych).....	72
Tabela 12. Wybrane elementy ankiety w zależności od specjalizacji lekarzy. ....	73
Tabela 13. Porównanie wyników uzyskanych wśród lekarzy internistów z wynikami całej grupy badanej.....	75
Tabela 14. Porównanie wyników uzyskanych wśród lekarzy rodzinnych z wynikami grupy badanej. ....	75
Tabela 15. Porównanie wyników uzyskanych wśród lekarzy okulistów z wynikami grupy badanej. ....	76
Tabela 16. Porównanie wyników uzyskanych wśród lekarzy chirurgów z wynikami całej grupy badanej. ....	76
Tabela 17. Porównanie wyników uzyskanych wśród lekarzy neurologów z wynikami całej grupy badanej.....	77
Tabela 18. Wyniki badania wśród studentów (n = 157). ....	78
Tabela 19. Porównanie wybranych elementów ankiety w grupie kobiet i mężczyzn....	81
Tabela 20. Wyniki badania wśród pacjentów (n = 122).....	82
Tabela 21. Podział grup lekarzy i pacjentów pod względem wieku. ....	86

### VIII.3. Spis surowców roślinnych wymienionych w pracy

*Allium sativum*, Czosnek zwyczajny.

*Angelica sinensis* - Don quai, Dzięgiel chiński.

*Aristolochia sp.*, Kokornak (*A. fangchii*, *A. clematis*, *A. manshuriensis*, *A. contorta*, *A. debilis*, *A. bracteata*, *A. tagala*, *A. indica*).

*Borago officinalis*, Ogórecznik lekarski.

*Camellia sinensis*, Herbata chińska.

*Carica papaya*, Melonowiec właściwy.

*Caulophyllum thalictroides*, Blue cohosh.

*Ephedra sinica*, Przęśl chińska.

*Foeniculum vulgare*, Koper włoski.

*Ginkgo biloba*, Miłorząb japoński.

*Glycine max*, Soja zwyczajna.

*Glycyrrhiza glabra*, Lukrecja gładka.

*Harpagophytum procumbens* - Devil's claw; Harpagofytum „czarci pazur”.

*Hypericum perforatum*, Dziurawiec zwyczajny.

*Lycium*, Kolcowój.

*Mangifera*, Mango.

*Morinda sp*, Bajitian.

*Panax ginseng*, Żeń-szeń.

*Petasites hybridus*, Lepięznik różowy.

*Peumus boldus*, Boldoa aromatyczna.

*Piper methysticum*, Kava kava.

*Rubia tinctorum*, Marzana barwierska.

*Salvia miltiorrhiza*, Danshen; Szałwia czerwonorzeniowa.

*Sauropus androgynus*, Katuk.

*Senecio sp.*, Starzec (*S. aureus*, *S. longilobus*, *S. vulgaris*, *S. jacobea*).

*Stephania tetrandra*, Fen fang ji.

*Symphytum officinale*, Żywokost lekarski.

*Trigonella foenum-graecum*, Kozieradka pospolita.

*Tussilago farfara*, Podbiał pospolity.

## IX. Załączniki

**Załącznik 1.** Surowce roślinne z zatwierdzonymi wpisami na europejską listę surowców i przetworów roślinnych wraz z zalecanymi wskazaniami do stosowania. (Różański i Widy -Tyszkiewicz 2009)

Surowiec	Wskazania
<i>Anisi fructus</i> <b><i>Pimpinella anisum</i> L.</b>	a) Tradycyjny produkt leczniczy roślinny stosowany w łagodnych, kurczowych dolegliwościach żołądkowo-jelitowych. b) Tradycyjny produkt leczniczy roślinny stosowany jako środek wykrztuśny w przeziębieniu.
<i>Calendulae flos</i> <b><i>Calendula officinalis</i> L.</b>	a) Tradycyjny produkt leczniczy roślinny stosowany w łagodnych stanach zapalnych skóry oraz jako środek wspomagający w leczeniu niewielkich zranień. b) Tradycyjny produkt leczniczy roślinny stosowany miejscowo w łagodnych stanach zapalnych jamy ustnej lub gardła.
<i>Echinaceae purpureae herba</i> <b><i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench.</b>	Tradycyjny produkt leczniczy roślinny stosowany miejscowo w niewielkich, powierzchownych zranieniach.
<i>Eleutherococci radix</i> <b><i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. et Maxim.) Maxim.</b>	Tradycyjny produkt leczniczy roślinny do stosowania w zmęczeniu i osłabieniu.
<i>Foeniculi amari fructus</i> <b><i>Foeniculum vulgare</i> Miller subsp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i></b>	a) Tradycyjny produkt leczniczy roślinny stosowany w łagodnych, kurczowych dolegliwościach żołądkowo-jelitowych. b) Tradycyjny produkt leczniczy roślinny stosowany w łagodnych, skurczowych bólach brzucha towarzyszących krwawieniom miesięcznym.
<i>Foeniculi dulcis fructus</i> <b><i>Foeniculum vulgare</i> Miller subsp. <i>vulgare</i> var. <i>dulce</i> (Miller) Thellung.</b>	c) Tradycyjny produkt leczniczy roślinny stosowany jako środek wykrztuśny w przeziębieniu.
<i>Linum, semen</i> <b><i>Linum usitatissimum</i> L.</b>	Tradycyjny produkt leczniczy stosowany jako środek łagodzący objawy niestrawności.
<i>Menthae piperitae aetheroleum</i> <b><i>Mentha piperita</i> L.</b>	Roślinny produkt leczniczy tradycyjnie stosowany: 1) w łagodzeniu objawów kaszlu i przeziębienia; 2) w objawowym leczeniu ograniczonych bólów mięśniowych. 3) w objawach świądu skóry nieuszkodzonej.
<i>Valerianae radix</i> <b><i>Valeriana officinalis</i> L.</b>	Tradycyjny produkt leczniczy ułatwiający zasypianie.

**Załącznik 2. Wytyczne HMPC dotyczące bezpieczeństwa stosowania surowców roślinnych.**

Nr wytycznej	Tytuł	Opis
EMA/269259/06	EMA Public Statement on herbal medicinal products containing <i>Cimicifugae racemosae rhizoma</i> (Black cohosh, root)	Stanowisko HMPC na temat stosowania leków zawierających kłącze pluskwicy groniastej.
EMA/HMPC/269258/06 Rev 1	Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing <i>Cimicifugae racemosae rhizoma</i> (Black cohosh, root).	Ocena przypadków wystąpienia działań niepożądanych, jakie mogą być związane ze stosowaniem leków zawierających kłącze pluskwicy groniastej.
EMA/HMPC/138309/05	Public Statement on <i>Chamomilla</i> containing herbal medicinal products.	Stanowisko HMPC na temat stosowania leków zawierających rumianek.
EMA/HMPC/138139/05	Public Statement on the allergenic potency of herbal medicinal products containing soya or peanut protein.	Stanowisko HMPC na temat możliwości wystąpienia nadwrażliwości na produkty zawierające soję lub białka orzeszków ziemnych.
EMA/HMPC/139215/05	Public Statement on the use of herbal medicinal products containing asarone.	Stanowisko HMPC na temat stosowania leków zawierających azaron.
EMA/HMPC/138381/05	Public Statement on the risks associated with the use of herbal products containing <i>Aristolochia</i> species.	Stanowisko HMPC na temat ryzyka związanego ze stosowaniem leków zawierających gatunku z rodzaju <i>Aristolochia</i> .
EMA/HMPC/138386/05	Public Statement on the use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran.	Stanowisko HMPC ma temat stosowania leków zawierających pulegon i mentofuran.
EMA/HMPC/138379/05	Public Statement on <i>Capsicum</i> / capsaicin containing herbal medicinal products.	Stanowisko HMPC ma temat stosowania leków zawierających gatunki z rodzaju <i>Capsicum</i> lub kapsaicynę.
EMA/HMPC/137212/05	Public Statement on the use of herbal medicinal products containing estragole.	Stanowisko HMPC ma temat stosowania leków zawierających estragol.
EMA/HMPC/138363/05	Public Statement on the use of herbal medicinal products containing methyleugenol.	Stanowisko HMPC ma temat stosowania leków zawierających metyleugenol.
EMA/HMPC/112102/2011	Draft public statement on <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merrill et L.M. Perry, flos	Stanowisko HMPC ma temat goździkowca korzennego.
EMA/HMPC/732886/2010	Draft public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone	Stanowisko HMPC ma temat surowców roślinnych zawierających tujon.
EMA/HMPC/743927/2010	Draft public statement on <i>Chelidonium majus</i> L., herba	Stanowisko HMPC ma temat glistnika jaskółcze ziele.
EMA/HMPC/727465/2009	Final public statement on <i>Euphrasia officinalis</i> L. and <i>Euphrasia rostkoviana</i> Hayne), herba	Stanowisko HMPC ma temat stosowania ziela świetlika.
EMA/HMPC/41843/2009	Draft public statement on <i>Salvia officinalis</i> L. Aetheroleum	Stanowisko HMPC ma temat olejku szałwiowego.
EMA/HMPC/444035/2009	Draft public statement on <i>Urtica dioica</i> L., <i>Urtica urens</i> L, their hybrids or their mixtures, radix	Stanowisko HMPC ma temat stosowania korzenia pokrzywy.

### Załącznik 3. Monografie WHO

Tom 1. (WHO monographs vol. 1, 1999)	Tom 2. (WHO monographs vol.2, 2002)	Tom 3. (WHO monographs vol. 3, 2007)
<i>Bulbus Allii Cepae</i> <i>Bulbus Allii Sativi</i> <i>Aloe</i> <i>Aloe Vera Gel</i> <i>Radix Astragali</i> <i>Fructus Bruceae</i> <i>Radix Bupleuri</i> <i>Herba Centellae</i> <i>Flos Chamomillae</i> <i>Cortex Cinnamomi</i> <i>Rhizoma Coptidis</i> <i>Rhizoma Curcumae Longae</i> <i>Radix Echinaceae</i> <i>Herba Echinaceae Purpureae</i> <i>Herba Ephedrae</i> <i>Folium Ginkgo</i> <i>Radix Ginseng</i> <i>Radix Glycyrrhizae</i> <i>Radix Paeoniae</i> <i>Semen Plantaginis</i> <i>Radix Platycodi</i> <i>Radix Rauwolfiae</i> <i>Rhizoma Rhei</i> <i>Folium Sennae</i> <i>Fructus Sennae</i> <i>Herba Thymi</i> <i>Radix Valerianae</i> <i>Rhizoma Zingiberis</i>	<i>Radix Althaeae</i> <i>Herba Andrographidis</i> <i>Radix Angelicae Sinensis</i> <i>Flos Calendulae</i> <i>Flos Caryophylli</i> <i>Rhizoma Cimicifugae Racemosae</i> <i>Folium cum Flore Crataegi</i> <i>Radix Eleutherococci</i> <i>Aetheroleum Eucalypti</i> <i>Folium Eucalypti</i> <i>Cortex Frangulae</i> <i>Folium et Cortex Hamamelidis</i> <i>Semen Hippocastani</i> <i>Herba Hyperici</i> <i>Aetheroleum Melaleucaae</i> <i>Alternifoliae</i> <i>Folium Melissa</i> <i>Aetheroleum Menthae Piperitae</i> <i>Folium Menthae Piperitae</i> <i>Folium Ocimi Sancti</i> <i>Oleum Oenotherae Biennis</i> <i>Rhizoma Piperis Methystici</i> <i>Cortex Pruni Africanae</i> <i>Cortex Rhamni Purshianae</i> <i>Flos Sambuci</i> <i>Radix Senegae</i> <i>Fructus Serenoae Repentis</i> <i>Fructus Silybi Mariae</i> <i>Herba Tanacetii Parthenii</i> <i>Radix Urticae</i> <i>Folium Uvae Ursi</i>	<i>Fructus Ammi Majoris</i> <i>Fructus Ammi Visnagae</i> <i>Fructus Anethi</i> <i>Aetheroleum Anisi</i> <i>Fructus Anisi</i> <i>Semen Armenicae</i> <i>Flos Arnicae</i> <i>Folium Azadirachti</i> <i>Oleum Azadirachti</i> <i>Flos Carthami</i> <i>Stigma Croci</i> <i>Fructus Foeniculi</i> <i>Radix Gentianae Luteae</i> <i>Radix Gentianae Scabrae</i> <i>Gummi Gugguli</i> <i>Radix Harpagophyti</i> <i>Rhizoma Hydrastis</i> <i>Radix Ipecacuanhae</i> <i>Aetheroleum Lavandulae</i> <i>Flos Lavandulae</i> <i>Strobilus Lupuli</i> <i>Gummi Myrrha</i> <i>Herba Passiflorae</i> <i>Testa Plantiginis</i> <i>Radix Rehmanniae</i> <i>Fructus Schisandrae</i> <i>Radix Scutellariae</i> <i>Radix cum Herba Taraxaci</i> <i>Semen Trigonellae Foenugraeci</i> <i>Cortex Uncariae</i> <i>Fructus Zizyphi</i>

**Załącznik 4.** Lista surowców roślinnych o działaniu toksycznym „CPMP list of herbal drugs with serious risks”

<b>Aconitum</b> , wszystkie gatunki, wszystkie części rośliny; ze względu na zawartość akonityny i innych toksycznych alkaloidów.
<b>Angelica archangelica</b> , owoce, ziele; ze względu na zawartość furanokumaryn.
<b>Aristolochia</b> , wszystkie gatunki, wszystkie części rośliny; ze względu na kwas arystolochowy o działaniu karcinogennym, genotoksycznym.
<b>Artemisia cina</b> , pączki kwiatowe; ze względu na zawartość toksycznego laktonu santoniny.
<b>Berberis vulgaris</b> , kora, kora korzenia, korzeń; ze względu na zawartość alkaloidu berberyny.
<b>Borago officinalis</b> , ziele, kwiaty; ze względu na zawartość alkaloidów pirolizydynowych o działaniu genotoksycznym, karcinogennym oraz hepatotoksycznym.
<b>Bryonia</b> , wszystkie gatunki, korzenie; ze względu na zawartość toksycznych kukurbitacyn o silnym działaniu przeczyszczającym i wymiotnym.
<b>Chenopodium ambrosioides</b> var. anthelminthicum, olejek eteryczny; ze względu na zawartość ascaridolu.
<b>Chrysanthemum vulgare</b> , kwiat, ziele; ze względu na możliwą obecność toksycznego tujonu w olejku eterycznym.
<b>Citrullus colocynthis</b> , owoc; ze względu na zawartość kukurbitacyn o silnym działaniu przeczyszczającym.
<b>Claviceps purpurea</b> , Secale cornutum; ze względu na zawartość toksycznych alkaloidów, pochodnych ergotu.
<b>Convolvulus scammonia</b> L., żywica; ze względu na silne działanie przeczyszczające.
<b>Croton tiglium</b> , nasiona, kwasy tłuszczowe uzyskiwane z nasion; ze względu na silne działanie przeczyszczające, zawiera diestry forbolu.
<b>Cynoglossum officinale</b> , ziele; ze względu na zawartość alkaloidów pirolizydynowych o działaniu genotoksycznym, karcinogennym oraz hepatotoksycznym.
<b>Dryopteris filix mas</b> , kłącze; ze względu na zawartość związków toksycznych.
<b>Exogonium purga</b> , korzeń, żywica; ze względu na działanie przeczyszczające i drażniące.
<b>Juglans regia</b> , owocnia zewnętrzna; ze względu na możliwą obecność naftochinonu – juglonu, wykazującego działanie mutagenne oraz karcinogenne.
<b>Juniperus sabina</b> , ziele; ze względu na zawartość związków toksycznych.
<b>Ledum palustre</b> , ziele; ze względu na zawartość olejku eterycznego o właściwościach drażniących przewód pokarmowy, nerki oraz drogi moczowe.
<b>Mallotus philippines</b> (Kamala); ze względu na działanie przeczyszczające (biegunka), ponadto wywołuje poważne dolegliwości żołądkowo –jelitowe a w dużych dawkach wymioty.
<b>Ocimum basilicum</b> , olejek eteryczny, zawiera estragol o działaniu genotoksycznym oraz karcinogennym (badania na szczurach).
<b>Petasites hybridus</b> , liście; ze względu na zawartość alkaloidów pirolizydynowych o działaniu genotoksycznym, karcinogennym oraz hepatotoksycznym.
<b>Petroselinum crispum</b> , owoc; ze względu na zawartość olejku eterycznego z toksycznym apiolem (o działaniu poronnym).
<b>Pulsatilla vulgaris</b> , ziele; ze względu na to, że duże dawki mogą drażnić nerki, oraz drogi moczowe.
<b>Ruta graveolens</b> , ziele, liście; ze względu na reakcje fototoksyczne, stosowana dawniej jako środek poronny powodowała poważne zatrucia.
<b>Rubia tinctorum</b> , korzeń; ze względu na zawartość lucydyny, o właściwościach genotoksycznych oraz karcinogennych.
<b>Sassafras albidum</b> , drewno, korzenie; ze względu na zawartość olejku eterycznego z safrolem o właściwościach karcinogennych oraz genotoksycznych.
<b>Senecio</b> , wszystkie gatunki, ziele korzeń; ze względu na zawartość alkaloidów pirolizydynowych o właściwościach genotoksycznych, karcinogennych oraz hepatotoksycznych.
<b>Strchnos nux-vomica</b> , nasiona; ze względu na zawartość alkaloidów, w tym strychniny.
<b>Symphytum</b> , wszystkie gatunki, ziele, liść, korzeń; ze względu na zawartość alkaloidów pirolizydynowych o właściwościach karcinogennych, genotoksycznych oraz hepatotoksycznych.
<b>Teucrium chamaedris</b> , ziele; ze względu na wykazywanie właściwości hepatotoksycznych.
<b>Tussilago farfara</b> , kwiat, korzeń; ze względu na zawartość alkaloidów pirolizydynowych o właściwościach genotoksycznych, karcinogennych oraz hepatotoksycznych.
<b>Vinca minor</b> , ziele, liść; ze względu na wywoływanie zmian hematologicznych takich jak leukocytopenia, lymfocytopenia, zmniejszony poziom globuliny w badaniach na zwierzętach.

**Załącznik 5.** Wyniki przeglądu systematycznego bazy MEDLINE (PubMed) dla AA.

Badane zagadnienie	Słowa kluczowe (key words)	Liczba publikacji oryginalnych i przeglądowych w bazie PubMed	Liczba prac objęta przeglądem systematycznym	Liczba (%) publikacji objętych przeglądem
<b>Zagrożenia związane z AA</b>	Aristolochic Acids / <b>toxicity</b>	85	29	35%
	Aristolochic Acids / <b>nephropathy</b>	188	90	47%
	Aristolochic Acids / <b>risk</b>	33	12	36%

**Załącznik 6.** Wyniki przeglądu systematycznego bazy MEDLINE (PubMed) dla PA.

Badane zagadnienie	Słowa kluczowe (key words)	Liczba publikacji oryginalnych i przeglądowych w bazie PubMed	Liczba prac objęta przeglądem systematycznym
<b>Zagrożenia związane z PA</b>	Senecionine / <b>toxicity</b>	44	9
	Senecionine / <b>hepatic veno occlusive disease</b>	4	1
	Senecionine / <b>risk</b>	3	2

**Załącznik 7.** Wybrane surowce roślinne, które mogą spowodować wystąpienie interakcji (Różański i Widy-Tyszkiewicz, 2008).

Nazwa surowca	Interakcje	Komentarz
<i>Aloe barbadensis</i> / <i>Aloe vera</i> Sok z liści	Glikozydy nasercowe. Leki antyarytmiczne. Leki wydłużające odcinek QT. Leki przywracające rytm zatokowy.	Przewlekłe nadużywanie preparatu może prowadzić hipokaliemii, wówczas możliwe jest nasilenie działania równocześnie przyjmowanych glikozydów nasercowych, leków antyarytmicznych (leków wydłużających odcinek QT oraz leków przywracających rytm zatokowy). Równoczesne przyjmowanie preparatu z lekami wywołującymi hipokaliemię np. leki moczopędne, steroidy nadnerczowe, korzeń lukrecji, może pogłębić niedobór elektrolitów. (Monografia EMEA/HMPC/76310/2006)
<i>Echinacea spp</i>	Leki immunosupresyjne (cyklosporyna, metotreksat).	Zawiera związki o działaniu immunomodulującym. (Monografia EMEA/HMPC /104945/2006)
<i>Ginkgo biloba</i> Liście	Leki przeciwkrzepliwe, Niesteroidowe leki przeciwzapalne, Leki moczopędne (tiazidy).	Mogą spowodować nasilenie krwawienia, jeżeli są stosowane z kwasem acetylosalicylowym. Stosowane z tiazydami mogą powodować wzrost ciśnienia tętniczego.
<i>Hypericum perforatum</i> Ziele	Nie można stosować z następującymi lekami: cyklosporyna, takrolimus, digoksyna, amprenawir i inne inhibitory proteazy, irinotekan oraz inne cytostatyki. W przypadku stosowania z alprazolamem, amitryptyliną, fexofenadyną, benzodiazepinami, metadonem, simwastatyną, teofiliną, midazolamem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi możliwe jest obniżenie stężenia we krwi.	Możliwe jest wystąpienie zespołu serotoninergicznego po zastosowaniu z innymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny oraz lekami przeciwdepresyjnymi.
<i>Valeriana officinalis</i> Korzeń	Leki uspokajające.	Stosowanie z syntetycznymi lekami uspokajającymi może być prowadzone jedynie pod nadzorem lekarza.
<i>Passiflora incarnata</i> Ziele	Leki uspokajające.	Stosowanie z syntetycznymi lekami uspokajającymi może być prowadzone jedynie pod nadzorem lekarza.
<i>Solidago virgaurea</i> Ziele	Leki moczopędne.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z lekami moczopędnymi.
<i>Panax ginseng</i> Korzenie	Warfaryna. Fenelzyna.	Obniża stężenie warfaryny, z fenelzyną może wywołać stan maniakalny.
<i>Eleutherococcus senticosus</i> Korzenie	-	Nie można stosować w przypadku nadciśnienia tętniczego. (Monografia EMEA/HMPC/244569/2006)
<i>Fumaria officinalis</i> Ziele	-	Zawiera alkaloidy izochinolinowe (m.in. protopina).
<i>Glycyrrhiza glabra</i> Korzeń	Tiazydowe leki moczopędne, glikozydy kardenolidowe. Leki stosowane w nadciśnieniu.	Większe dawki mogą wywołać działanie adrenokortykotropowe, retencję chlorku sodu oraz nadciśnienie.



**Załącznik 8.** Wyniki przeglądu systematycznego bazy MEDLINE (PubMed) z ostatnich 10 lat (2000 – 2010).

Badane zagadnienie związane z komunikacją lekarza z pacjentem	Słowa kluczowe (key words)	Liczba publikacji oryginalnych i przeglądowych w bazie PubMed	Liczba prac objęta przeglądem systematycznym
Dla medycyny komplementarnej (complementary medicine)	patient physician communication relations* complementary	249	68
Dla medycyny komplementarnej (complementary and alternative medicine)	patient physician communication complementary alternative	185	73
Dla leków roślinnych (herbal drug; herbal medicine)	patient physician communication herbal	68	44
Dla suplementów diety (food supplement(s))	patient physician communication food supplement(s)	38	17

\* Ze względu na ilość wyników dodano dodatkowy parametr wyszukiwania, który nie pojawił się w innych kategoriach, a który zawęży liczbę wyników.

**Załącznik 9. Prace objęte przeglądem systematycznym w kategorii „complementary”.**

Lp.	Publikacja naukowa	Kraj	Rodzaj badania	Liczba badanych
1.	Adler SR i wsp. Relationships among older patients, CAM practitioners, and physicians: the advantages of qualitative inquiry. <i>Altern Ther Health Med.</i> 2003; 9: 104-110.	USA	Wywiad	<b>40</b> pacjentów, <b>40</b> lekarzy <b>40</b> CAM Practitioners
2.	Adler SR i wsp. Patients' interactions with physicians and complementary and alternative medicine practitioners: older women with breast cancer and self-managed health care. <i>Integr Cancer Ther.</i> 2009; 8: 63-70.	USA	Badanie	<b>44</b> kobiety (wiek powyżej 65 l.)
3.	Ashar BH i wsp. Advising Patients Who Use Dietary Supplements, <i>Am J Med</i> 2008; 121, 91-97	USA	Badanie	<b>2</b> badanych
4.	Azaz-Livshits T i wsp. Use of complementary alternative medicine in patients admitted to internal medicine wards. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2002; 40: 539-547.	Izrael	Wywiad	<b>180</b> pacjentów
5.	Barens J i wsp. Different standards for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face-to-face interviews with 515 users of herbal remedies. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 1998; 45: 496-500	UK	Wywiad	<b>515</b> pacjentów
6.	Barraco D i wsp. Complementary and alternative medicine (CAM) use patterns and disclosure to physicians in acute coronary syndromes patients. <i>Complement Ther Med.</i> 2005; 13: 34-40.	USA	Wywiad	<b>846</b> pacjentów
7.	Barrett B i wsp. What complementary and alternative medicine practitioners say about health and health care. <i>Ann Fam Med.</i> 2004; 2:253-259	USA	Wywiad	<b>32</b> respondentów
8.	Ben-Arye E i wsp. How should complementary practitioners and physicians communicate? A cross-sectional study from Israel. <i>J Am Board Fam Med.</i> 2007; 20:565-571.	Izrael	Ankieta	<b>2532</b> lekarzy <b>450</b> CAM practitioners
9.	Ben-Arye E i wsp. Complementary medicine and psoriasis: linking the patient's outlook with evidence-based medicine. <i>Dermatolog.</i> 2003; 207: 302-307	Izrael	Wywiad	<b>78</b> pacjentów <b>5</b> lekarzy
10.	Bercaw J i wsp. The use during pregnancy of prescription, over-the-counter, and alternative medications among Hispanic women. <i>Birth.</i> 2010; 37: 211-218.	USA	Wywiad	<b>485</b> respondentów (kobiety)
11.	Busato A i wsp. Differences in the quality of interpersonal care in complementary and conventional medicine. <i>BMC Complement Altern Med.</i> 2010; 10: 1-14.	Szwajcaria	Ankieta	<b>6133</b> pacjentów
12.	Busse J i wsp. Disclosure of Natural Product Use to Primary Care Physicians: A Cross-sectional Survey of Naturopathic Clinic Attendees. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2005; 80: 616-623	Kanada	Ankieta (18 pyt.)	<b>174</b> pacjentów
13.	Busse JW i wsp. Disclosure of natural product use to primary care physicians: a cross-sectional survey of naturopathic clinic attendees. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2005; 80: 616-623.	Kanada	Ankieta (18 pyt.)	<b>174</b> respondentów
14.	Chao MT i wsp. Disclosure of Complementary and Alternative Medicine to Conventional Medical Providers: Variation by Race/Ethnicity and Type of CAM. <i>J Natl Med Assoc.</i> 2008; 100: 1341-1349	USA	Dane z National Health Interview Survey	
15.	Corbin Winslow L i wsp. Physicians want education about complementary and alternative medicine to enhance communication with their patients. <i>Arch Intern Med.</i> 2002; 162: 1176-1181.	USA	Ankieta	<b>302</b> lekarzy
16.	DeSanto-Madeya S i wsp. Associations between United States acculturation and the end-of-life experience of caregivers of patients with advanced cancer. <i>J Palliat Med.</i> 2009; 12: 1143-1149.	USA	Wywiad	<b>167</b> pacjentów

17.	D'Inca R i wsp. Use of alternative and complementary therapies by inflammatory bowel disease patients in an Italian tertiary referral centre. <i>Dig Liver Dis.</i> 2007; 39: 524-529.	Włochy	Ankieta	<b>552</b> uczestników
18.	Downer SM i wsp. Pursuit and practice of complementary therapies by cancer patients receiving conventional treatment. <i>BMJ</i> 1994; 309: 86-89.	UK	Ankieta Wywiad	<b>415</b> pacjentów onkologicznych
19.	Eguchi K i wsp. Current status of cancer patients' perception of alternative medicine in Japan. A preliminary cross-sectional survey. <i>Support Care Cancer.</i> 2000; 8: 28-32.	Japonia	Ankieta	Osoby chore na raka
20.	Er O i wsp. Factors related to complementary/alternative medicine use among cancer patients in central Anatolia Tumor. 2008; 94: 833-837.	Turcja	Wywiad Ankieta	<b>268</b> pacjentów onkologicznych
21.	Esch BM i wsp. Patient satisfaction with primary care: an observational study comparing anthroposophic and conventional care. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2008; 6: 1-15	Szwajcaria	Ankieta (23 pyt.)	<b>1946</b> pacjentów <b>103</b> lekarzy
22.	Evans M i wsp. Decisions to use complementary and alternative medicine (CAM) by male cancer patients: information-seeking roles and types of evidence used. <i>BMC Complement Altern Med.</i> 2007; 7: 1-13.	UK	Wywiad	<b>43</b> pacjentów
23.	Fejzic J i wsp. Conventional medicine and complementary and alternative medicine (cam) concordance and perspectives of consumers, health professionals and cam practitioners. PhD Thesis, University of Queensland, 2007	USA	Ankieta	<b>60</b> CAM practitioners, <b>57</b> lek., <b>83</b> CAM pac., <b>172</b> farm.
24.	Flannery MA i wsp. Communication about complementary and alternative medicine: perspectives of primary care clinicians. <i>Altern Ther Health Med.</i> 2006; 12: 56-63.	USA	Ankieta	<b>102</b> pacjentów
25.	Forester DA i wsp. Herbal medicine use during pregnancy in a group of Australian Women. <i>BMC Pregnancy and Childbirth</i> 2006, 6: 1-9.	Australia	Ankieta	<b>588</b> pacjentów (kobiety w okresie ciąży)
26.	Gaboury I i wsp. Interprofessional collaboration within Canadian integrative healthcare clinics: Key components. <i>Soc Sci Med.</i> 2009; 69: 707-715.	Kanada	Ankieta	<b>21</b> CAM practitioners
27.	García-Campayo J i wsp. The use of alternative medicines by somatoform disorder patients in Spain. <i>Br J Gen Pract.</i> 2000; 50: 487-488.	Hiszpania	Badanie przeglądowe	
28.	Ghods BK i wsp. Patient-Physician Communication in the Primary Care Visits of African Americans and Whites with Depression. <i>J Gen Intern Med.</i> 23: 600-606.	USA	Badanie	<b>108</b> pacjentów
29.	Giveon SM i wsp. Are people who use "natural drugs" aware of their potentially harmful side effects and reporting to family physician? <i>Patient Educ Couns.</i> 2004; 53: 5-11.	Izrael	Badanie	<b>740</b> pacjentów
30.	Hana G i wsp. The use of complementary and alternative therapies by cancer patients in northern Israel. <i>Isr Med Assoc J.</i> 2005; 7: 243-247.	Izrael	Wywiad tel.	<b>2176</b> respondentów
31.	Hann D i wsp. Use of complementary therapies during chemotherapy: influence of patients' satisfaction with treatment decision making and the treating oncologist. <i>Integr Cancer Ther.</i> 2006; 5: 224-231.	USA	Ankieta	<b>166</b> pacjentów (kobiety)
32.	Hann DM i wsp. Oncology professionals' communication with cancer patients about complementary therapy: a survey. <i>Complement Ther Med.</i> 2003;11: 184-190.	USA	Ankieta (e-mail)	Pacjenci onkologiczni
33.	Herron M i wsp. Use of and attitudes toward complementary and alternative medicine among family practice patients in small rural Illinois communities. <i>J Rural Health.</i> 2003; 19: 279-284.	USA	Badanie	<b>176</b> respondentów

34.	Howell L i wsp. Use of herbal remedies by Hispanic patients: do they inform their physician? J Am Board Fam Med. 2006; 19: 566-578.	USA	Ankieta	<b>620</b> pacjentów
35.	Humpel N i wsp. Gaining insight into the what, why and where of complementary and alternative medicine use by cancer patients and survivors. Eur J Cancer Care (Engl). 2006; 15: 362-368.	Australia	Wywiad	<b>19</b> pacjentów
36.	Jonas WB i wsp. Advising patients on the use of complementary and alternative medicine. North Am. 2002; 86: 1-10.	USA	Badanie przeglądowe	
37.	Juraskova I i wsp. Discussing complementary therapy use with early-stage breast cancer patients: exploring the communication gap. Integr Cancer Ther. 2010; 9: 168-176.	Australia	Ankieta	<b>102</b> pacjentów
38.	Kemper KJ i wsp. Changes in use of herbs and dietary supplements (HDS) among clinicians enrolled in an online curriculum. BMC Compl Alternative Med. 2007; 7: 1-6.	USA	Badanie	<b>569</b> lekarzy
39.	Kennedy J i wsp. Patient Disclosure about Herb and Supplement Use among Adults in the US. eCAM 2008; 5451-5445.	USA	Dane z National Health Interview Survey	
40.	Koh HL i wsp. Pharmacists' Patterns of Use, Knowledge, and Attitudes Toward Complementary and Alternative Medicine. J Alternative Compl Med. 2003; 9: 51-63.	USA	Ankieta	<b>420</b> farmaceutów
41.	Magin PJ i wsp. Complementary and alternative medicine therapies in acne, psoriasis, and atopic eczema: results of a qualitative study of patients' experiences and perceptions. J Altern Complement Med. 2006; 12: 451-457.	Australia	Wywiad	<b>26</b> pacjentów trądzikiem, <b>29</b> łuszczycą, <b>7</b> atopowym zapaleniem skóry
42.	Maha N i wsp. Academic doctors views of complementary and alternative medicine (CAM) and its role within the NHS: an exploratory qualitative study. BMC Complement Altern Med. 2007; 7: 7-17.	UK	Wywiad	<b>9</b> lekarzy (akademickich)
43.	Marsh J i wsp. Use of alternative medicines by patients with OA that adversely interact with commonly prescribed medications. Clin Orthop Relat Res. 2009; 467: 2705-2722.	Kanada	Badanie	<b>373</b> uczestników
44.	McCune JS i wsp. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. Support Care Cancer. 2004; 12: 454-462.	US	Badanie	<b>76</b> pacjentów
45.	Molassiotis A i wsp. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Ann Oncol 2005; 16: 655-663.	UK	Badanie	<b>956</b> pacjentów
46.	Montbriand MJ i wsp. Alternative therapies. Health professionals' attitudes. Can Nurse. 2000; 96: 22-26.	USA	Badanie	
47.	Pappas S i wsp. Complementary and alternative medicine. The importance of doctor-patient communication. Med Clin North Am. 2002; 86: 1-10.	USA	Badanie	
48.	Richardson MA i wsp. Discrepant views of oncologists and cancer patients on complementary/alternative medicine. Support Care Cancer. 2004; 12: 797-804.	USA	Badanie	<b>82</b> lekarzy <b>244</b> pacjentów
49.	Roberts C i wsp. Assessing communication between oncology professionals and their patients. J Cancer Educ. 2005; 20: 113-118.	USA	Ankieta	<b>291</b> respondentów
50.	Roberts CS i wsp. Patient-physician communication regarding use of complementary therapies during cancer treatment. Psychosoc Oncol. 2005; 23: 35-60.	USA	Ankieta	<b>106</b> pacjentów z rakiem piersi <b>82</b> z rakiem prostaty
51.	Robinson A i wsp. Disclosure of CAM use to medical	Australia	Badanie przeglądowe	

	practitioners: a review of qualitative and quantitative studies. Complement Ther Med. 2004; 12: 90-98.			
52.	Roth M i wsp. Pediatric oncologists' views toward the use of complementary and alternative medicine in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2009; 31: 177-182.	USA	Ankieta (33 pyt.)	<b>358</b> lekarzy (onkologów pediatrycznych)
53.	Saxe GA i wsp. Disclosure to physicians of CAM use by breast cancer patients: findings from the Women's Healthy Eating and Living Study. Integr Cancer Ther. 2008; 7: 122-129.	USA	Wywiad tel.	<b>2527</b> ankietowanych
54.	Schofield PE i wsp. How oncologists discuss complementary therapy use with their patients: an audio-tape audit. Support Care Cancer. 2003; 11: 348-355.	Australia	Dane wtórne z wywiad.	<b>314</b> pacjentów
55.	Shakeel M i wsp. Use of complementary and alternative medicine by patients admitted to a surgical unit in Scotland. Ann R Coll Surg Engl 2008; 90: 571-576.	UK	Wywiad	<b>430</b> pacjentów
56.	Shelley BM i wsp. 'They don't ask me so I don't tell them': patient-clinician communication about traditional, complementary, and alternative medicine. Ann Fam Med. 2009; 7: 139-147.	USA	Wywiad	<b>141</b> fachowy personel kliniki onkologicznej <b>19</b> lekarzy
57.	Sleath B i wsp. Ethnicity and physician-older patient communication about alternative therapies. J Altern Compl Med. 2001; 7: 329-335.	USA	Badanie	<b>27</b> lekarzy <b>205</b> pacjentów (wiek pow. 50 l.)
58.	Sleath B i wsp. Arthritis patients perceptions of rheumatologists participatory decision-making style and communication about complementary and alternative medicine. Arthritis Rheum. 2008; 59: 416-421.	USA	Ankieta	<b>786</b> pacjentów
59.	Sleath B i wsp. Patients perceptions of primary care physicians participatory decision-making style and communication about complementary and alternative medicine for arthritis. J Altern Compl Med. 2005; 11: 449-453	USA	Ankieta	<b>2178</b> pacjentów
60.	Sleath BL i wsp. Hispanic ethnicity, language, and depression: physician-patient communication and patient use of alternative treatments. Int J Psychiatry Med. 2004; 34: 235-246.	USA	Wywiad	<b>141</b> pacjentów
61.	Sood A i wsp. Potential for Interactions Between Dietary Supplements and Prescription Medications. Am J Med. 2008; 121: 207-211	USA	Ankieta (85 pyt.)	<b>1795</b> pacjentów
62.	Tanase A i wsp. The use of complementary and alternative medicine among pediatric cystic fibrosis patients. J Alternativ Compl Med. 2008; 14: 1271-1273.	USA	Ankieta (47 pyt.)	<b>97</b> pacjentów
63.	Tasaki K i wsp. Communication between physicians and cancer patients about complementary and alternative medicine: exploring patients' perspectives. Psychooncology. 2002; 11: 212-220.	USA	Wywiad	<b>143</b> pacjentów
64.	Turner RN. i wsp. First impressions in complementary practice: the importance of environment, dress and address to the therapeutic relationship. Complement Ther Clin Pract. 2007; 13: 102-109.	UK	Ankieta	<b>219</b> respondentów
65.	Vickers KA i wsp. Herbal medicine: women's views, knowledge and interaction with doctors: a qualitative study. BMC Compl Alternative Med. 2006, 6: 1-8.	UK	Ankieta	<b>18</b> kobiet
66.	Werneke U i wsp. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. British Journal of Cancer 2004; 90, 408-413.	UK	Ankieta	<b>318</b> pacjentów
67.	Wynia MK i wsp. Physician-Patient Communication About Complementary and Alternative Medical Therapies: A Survey of Physicians Caring for Patients with Human	USA	Ankieta (e- mail)	<b>89</b> lekarzy

	Immunodeficiency Virus Infection. J Alternative Compl Med. 1999; 447-456.			
--	---	--	--	--

**Załącznik 10.** Prace objęte przeglądem systematycznym w kategorii „*complementary and alternative medicine*”.

Lp	Publikacja naukowa	Kraj	Rodzaj badania	Liczba badanych
1.	Abu-Laban RB i wsp. Willingness of emergency department patients with musculoskeletal complaints to participate in complementary and alternative medicine research. CJEM. 2002; 4:401-407.	Kanada	Wywiad	93 pacjentów
2.	Adler SR. Relationships among older patients, CAM practitioners, and physicians: the advantages of qualitative inquiry. Altern Ther Health Med. 2003; 9:104-10.	USA	Wywiad	40 pacjentów 40 lekarzy 40 CAM practitioners
3.	Adler SR i wsp. Patients interactions with physicians and complementary and alternative medicine practitioners: older women with breast cancer and self-managed health care Integr Cancer Ther. 2009; 8:63-70	USA	Wywiad	44 pacjentów (kobiety) 40 lekarzy 40 CAM practitioners
4.	Ashar BH i wsp. Medical residents knowledge of dietary supplements. South Med J. 2008; 101:996-1000.	USA	Badanie wielooś.	335 lekarzy
5.	Wynia MK i wsp. Physician-Patient Communication About Complementary and Alternative Medical Therapies: A Survey of Physicians Caring for Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. J Alternative Compl Med. 1999; 447-456.	USA	Wywiad tel.	148 lekarzy
6.	Astin JA i wsp. Breast cancer patients perspectives on and use of complementary and alternative medicine: a study by the Susan G. Komen Breast Cancer Foundation. J Soc Integr Oncol. 2006; 4:157-169.	USA	Przegląd literatury w zakresie stosowania CAM u chorych z rakiem piersi	
7.	Azaz-Livshits T i wsp. Use of complementary alternative medicine in patients admitted to internal medicine wards Int J Clin Pharmacol Ther. 2002; 40:539-547.	Izrael	Wywiad	149 pacjentów
8.	Barraco D i wsp. Complementary and alternative medicine (CAM) use patterns and disclosure to physicians in acute coronary syndromes patients. Complement Ther Med. 2005; 13:34-40.	USA	Wywiad	223 pacjentów
9.	Barrett B i wsp. What complementary and alternative medicine practitioners say about health and health care Ann Fam Med. 2004; May-Jun;2(3):253-259.	USA	Wywiad	32 CAM practitioners
10.	Ben-Arye E i wsp. Attitudes of Arab-Muslims toward integration of complementary medicine in primary-care clinics in Israel: the Bedouin mystery. Ethn Health. 2009; 14:379-391.	Izrael	Ankieta (13 pytań)	472 respondentów
11.	Ben-Arye E i wsp. Referring to complementary and alternative medicine--a possible tool for implementation Complement Ther Med. 2008; 16:325-230.	Izrael	Ankieta (11 pytań)	
12.	Ben-Arye E i wsp. How should complementary practitioners and physicians communicate? A cross-sectional study from Israel. J Am Board Fam Med. 2007; 20:565-571.	Izrael	Ankieta	333 lekarzy 241 CAM practitioners
13.	Ben-Arye E i wsp. Complementary medicine and psoriasis: linking the patient's outlook with evidence-based medicine Dermatology. 2003; 207:302-307.	Izrael	Wywiad	77 pacjentów
14.	Bennett JA i wsp. Differences between older and younger cancer survivors in seeking cancer information and using complementary/alternative medicine. J Gen Intern Med. 2009; 24:1089-1094.	Nowa Zelandia	Ankieta	836 pacjentów

15.	Bondesson A i wsp. Pharmacotherapeutic interventions by a multi-specialty team: opinions of the general practitioners and nurses. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2003; 59:65-69.	Szwecja	Ankieta	<b>66</b> lekarzy <b>45</b> pielęgniarek
16.	Broom A i wsp. Oncology clinicians accounts of discussing complementary and alternative medicine with their patients <i>Health (London).</i> 2009; 13:317-336.	Australia	Wywiad	
17.	Cardini F i wsp. The use of Complementary and Alternative Medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. <i>BMC Womens Health.</i> 2010; 10: 1-10.	Włochy	Ankieta	<b>1203</b> respondentów (kobiety)
18.	Chao MT i wsp. Disclosure of Complementary and Alternative Medicine to Conventional Medical Providers: Variation by Race/Ethnicity and Type of CAM. <i>J Natl Med Assoc.</i> 2008; 100: 1341–1349.	US	Dane z National Health Interview Survey	
19.	Churchill LR i wsp. Healing skills for medical practice. <i>Ann Intern Med.</i> 2008; 149:720-724.	US	Wywiad	<b>50</b> CAM practitioners
20.	Cuzzolin L i wsp. Patterns and perceptions of complementary/alternative medicine among paediatricians and patients' mothers: a review of the literature. <i>Eur J Pediatr.</i> 2003; 162:820-827.	Włochy	Przegląd literatury	
21.	D'Inca R i wsp. Use of alternative and complementary therapies by inflammatory bowel disease patients in an Italian tertiary referral centre. <i>Dig Liver Dis.</i> 2007; 39:524-529	Włochy	Ankieta	<b>552</b> pacjentów
22.	Duleba K i wsp. Physicians attitudes towards complementary and alternative medicine in patients with cancer: preliminary report from pediatric and oncology centers. <i>Med Wieku Rozwoj.</i> 2008; 12:1148-1154.	Polska	Ankieta	<b>52</b> lekarzy
23.	Er O i wsp. Factors related to complementary/alternative medicine use among cancer patients in central Anatolia. <i>Tumori.</i> 2008; 94:833-837.	Turcja	Wywiad i ankieta	<b>268</b> pacjentów
24.	Evans M i wsp. Decisions to use complementary and alternative medicine (CAM) by male cancer patients: information-seeking roles and types of evidence used. <i>BMC Complement Altern Med.</i> 2007; 7: 1-13.	UK	Wywiad	<b>43</b> pacjentów
25.	Flannery MA i wsp. Communication about complementary and alternative medicine: perspectives of primary care clinicians. <i>Altern Ther Health Med.</i> 2006; 12:56-63.	USA	Ankieta	<b>65</b> lekarzy
26.	Forjuoh SN i wsp. Physician response to written feedback on a medication discrepancy found with their elderly ambulatory patients. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2005; 53:2173-2177.	USA	Wywiad	<b>202</b> pacjentów <b>32</b> lekarzy
27.	Gaboury I i wsp. Interprofessional collaboration within Canadian integrative healthcare clinics: Key components. <i>Soc Sci Med.</i> 2009; 69:707-715.	Kanada	Wywiad	<b>21</b> CAM practitioners
28.	Hana G i wsp. The use of complementary and alternative therapies by cancer patients in northern Israel. <i>Isr Med Assoc J.</i> 2005; 7:243-247.	Izrael	Wywiad tel.	<b>2176</b> pacjentów
29.	Herron M i wsp. Use of and attitudes toward complementary and alternative medicine among family practice patients in small rural Illinois communities. <i>J Rural Health.</i> 2003; 19:279-284.	USA	Ankieta	<b>176</b> pacjentów
30.	Humpel N i wsp. Gaining insight into the what, why and where of complementary and alternative medicine use by cancer patients and survivors. <i>Eur J Cancer Care (Engl).</i> 2006; 15:362-368.	Australia	Wywiad	<b>19</b> pacjentów
31.	Hyodo I i wsp. Perceptions and attitudes of clinical oncologists on complementary and alternative medicine: a nationwide survey in Japan. <i>Cancer.</i> 2003; 97:2861-2868.	Japonia	Ankieta	<b>751</b> lekarzy

32.	Jean D i wsp. Use of complementary and alternative medicine in a general pediatric clinic. <i>Pediatrics</i> . 2007; 120(1): 138-141.	Kanada	Ankieta	
33.	Kennedy J i wsp. Patient Disclosure about Herb and Supplement Use among Adults in the US. <i>Evid Based Complement Alternat Med</i> . 2008; 5:451-456.	USA	Dane z National Health Interview Survey	
34.	Khalaf AJ i wsp. The use of complementary and alternative medicine by patients with diabetes mellitus in Bahrain: a cross-sectional study. <i>BMC Complement Altern Med</i> . 2010; 14;10: 1-5.	Bahrajn	Ankieta	<b>402</b> pacjentów
35.	Kim do Y i wsp. Discrepant views of Korean medical oncologists and cancer patients on complementary and alternative medicine. <i>Cancer Res Treat</i> . 2008; 40: 87-92.	Korea	Badanie	<b>59</b> lekarzy <b>211</b> pacjentów
36.	Lee MM i wsp. Alternative therapies used by women with breast cancer in four ethnic populations. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2000; 92:42-47.	USA	Wywiad tel.	<b>379</b> pacjentów
37.	Leonard B i wsp. Knowledge of safety and herb-drug interactions amongst HIV+ individuals: a focus group study. <i>Can J Clin Pharmacol</i> . 2004; 11: 227-231.	Kanada	Wywiad	<b>8</b> ankietowanych
38.	Lim CM i wsp. Use of complementary and alternative medicine in head and neck cancer patients <i>J Laryngol Otol</i> . 2010; 124: 529-532.	Singapur	Ankieta	<b>93</b> ankietowanych
39.	Liu C i wsp. Disclosure of complementary and alternative medicine use to health care providers among HIV-infected women. <i>AIDS Patient Care STDS</i> . 2009; 23: 965-971.	USA	Badanie	Kobiety zakażone HIV
40.	Magin PJ i wsp. Complementary and alternative medicine therapies in acne, psoriasis, and atopic eczema: results of a qualitative study of patients' experiences and perceptions. <i>J Altern Complement Med</i> . 2006; 12: 451-457.	Australia	Wywiad	<b>62</b> pacjentów
41.	Maha N i wsp. Academic doctors' views of complementary and alternative medicine (CAM) and its role within the NHS: an exploratory qualitative study. <i>BMC Complement Altern Med</i> . 2007; 30: 7-17.	UK	Wywiad	<b>9</b> ankietowanych
42.	Marsh J i wsp. Use of alternative medicines by patients with OA that adversely interact with commonly prescribed medications. <i>Clin Orthop Relat Res</i> . 2009; 467:2705-2722.	Kanada	Badanie obserwacyjne	<b>373</b> pacjentów
43.	Maskarinc G i wsp. Ethnic differences in complementary and alternative medicine use among cancer patients. <i>J Altern Complement Med</i> . 2000 Dec;6(6):531-538.	USA	Ankieta (e-mail)	<b>1168</b> respondentów
44.	Mehta DH i wsp. Use of complementary and alternative therapies by Asian Americans. Results from the National Health Interview Survey. <i>J Gen Intern Med</i> . 2007; 22:762-767.	USA	Dane z National Health Interview Survey	
45.	Mikhail N i wsp. Use of alternative medicine among Hispanics. <i>J Altern Complement Med</i> . 2004; 10:851-859.	USA	Ankieta	<b>179</b> ankietowanych
46.	Nichols E i wsp. Health care choices: complementary therapy, chronic illness, and older rural dwellers. <i>J Holist Nurs</i> . 2005; 23: 381-394.	USA	Wywiad tel.	
47.	Pappas S i wsp. Complementary and alternative medicine. The importance of doctor-patient communication. <i>Med Clin North Am</i> . 2002; 86: 1-10.	USA	Badanie przeglądowe.	
48.	Richardson MA i wsp. Discrepant views of oncologists and cancer patients on complementary/alternative medicine. <i>Support Care Cancer</i> . 2004; 12: 797-804.	USA	Ankieta	<b>82</b> lekarzy <b>244</b> pacjentów
49.	Roberts C i wsp. Assessing communication between oncology professionals and their patients. <i>J Cancer Educ</i> . 2005; 20: 113-118.	USA	Ankieta	<b>291</b> ankietowanych
50.	Roberts CS i wsp. Patient-physician communication regarding	USA	Badanie	<b>106</b> pacjentów z



	use of complementary therapies during cancer treatment. J Psychosoc Oncol. 2005; 23:35-60.			rakiem piersi <b>82</b> prostaty
51.	Robinson A i wsp. Disclosure of CAM use to medical practitioners: a review of qualitative and quantitative studies. Complement Ther Med. 2004; 12:90-98.	Australia	Badanie przeglądowe	
52.	Roth M i wsp. Pediatric oncologists views toward the use of complementary and alternative medicine in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2009; 31:177-182.	USA	Ankieta e-mail (33 pytania)	<b>90</b> respondentów
53.	Saxe GA i wsp. Disclosure to physicians of cam use by breast cancer patients: findings from the women's healthy eating and living study. Integr Cancer Ther. 2008; 7:122-129.	USA	Wywiad tel.	<b>2527</b> uczestników Women'sHealthy EatingLiving(WHEL)
54.	Shakeel M i wsp. Complementary and alternative medicine use among patients undergoing otolaryngologic surgery. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2009; 38:355-361.	UK	Ankieta	<b>285</b> pacjentów
55.	Shakeel M i wsp. Use of complementary and alternative medicine in pediatric otolaryngology patients attending a tertiary hospital in the UK. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007; 71:1725-1730.	UK	Ankieta	<b>554</b> pacjentów
56.	Shelley BM i wsp. 'They don't ask me so I don't tell them': patient-clinician communication about traditional, complementary, and alternative medicine. Ann Fam Med. 2009; 7:139-147.	USA	Różne metody badawcze	<b>114</b> pacjentów <b>41</b> personel medyczny <b>19</b> lekarze
57.	Shen J i wsp. Use of complementary/alternative therapies by women with advanced-stage breast cancer. BMC Complement Altern Med. 2002; 13;2: 1-7.	USA	Wywiad	<b>115</b> respondentów
58.	Shumay DM i wsp. Why some cancer patients choose complementary and alternative medicine instead of conventional treatment. J Fam Pract. 2001; 50: 1067.	USA	Wywiad	<b>143</b> pacjentów
59.	Singh B i wsp. A national probability survey of American Medical Association gynecologists and primary care physicians concerning menopause. Am J Obstet Gynecol. 2005; 193:693-700.	USA	Ankieta	Lekarze pierwszego kontaktu i ginekolodzy
60.	Singh V i wsp. The prevalence, patterns of usage and people's attitude towards complementary and alternative medicine (CAM) among the Indian community in Chatsworth, South Africa. BMC Complement Altern Med. 2004; 4: 1-7.	Afryka Południowa	Wywiad	<b>200</b> uczestników
61.	Sleath B i wsp. Arthritis patients' perceptions of rheumatologists' participatory decision-making style and communication about complementary and alternative medicine. Arthritis Rheum. 2008; 59: 416-421.	USA	Ankieta	<b>1063</b> pacjentów
62.	Sleath B i wsp. Patients' perceptions of primary care physicians' participatory decision-making style and communication about complementary and alternative medicine for arthritis. J Altern Complement Med. 2005; 11:449-453.	USA	Ankieta	<b>2178</b> pacjentów
63.	Sleath B i wsp. Ethnicity and physician-older patient communication about alternative therapies. J Altern Complement Med. 2001; 7:329-335.	USA	Badanie	<b>27</b> lekarzy <b>205</b> pacjentów
64.	Sleath BL i wsp. Hispanic ethnicity, language, and depression: physician-patient communication and patient use of alternative treatments. Int J Psychiatry Med.2004;34:235-246	USA	Analiza danych wtórnych	<b>141</b> pacjentów
65.	Sparber A i wsp. Use of complementary medicine by adult patients participating in cancer clinical trials. Oncol Nurs Forum. 2000; 27:623-630.	USA	Ankieta	<b>100</b> pacjentów
66.	Steinsbekk A i wsp. Empowering the cancer patient or controlling the tumor? A qualitative study of how cancer	Norwegia	Wywiad	<b>240</b> pacjentów

	patients experience consultations with complementary and alternative medicine practitioners and physicians, respectively. <i>Integr Cancer Ther.</i> 2005; 4: 195-200.			
67.	Suter E i wsp. Assessment of the information needs and use of information resources on complementary and alternative medicine by Alberta family physicians. <i>Clin Invest Med.</i> 2004; 27:312-315.	USA	Ankieta	<b>346</b> lekarzy
68.	Tan M i wsp. Trends in complementary and alternative medicine in eastern Turkey. <i>J Altern Complement Med.</i> 2004; 10:861-865.	Turcja	Ankieta	<b>714</b> ankietowanych
69.	Tanase A i wsp. The use of complementary and alternative medicine among pediatric cystic fibrosis patients. <i>J Altern Complement Med.</i> 2008; 14:1271-1273.	USA	Ankieta	<b>49</b> ankietowanych
70.	Tasaki K i wsp. Communication between physicians and cancer patients about complementary and alternative medicine: exploring patients' perspectives. <i>Psychooncology.</i> 2002; 11:212-220.	USA	Wywiad	<b>143</b> pacjentów
71.	Verhoef MJ i wsp. Complementary practitioners' views of treatment for inflammatory bowel disease. <i>Can J Gastroenterol.</i> 2002; 16: 95-100.	Kanada	Ankieta pisemna	<b>66</b> CAM, <b>19</b> farm., <b>16</b> zielarzy, <b>15</b> sprzedawców
72.	Wasner M i wsp. The use of alternative medicine by patients with amyotrophic lateral sclerosis. <i>J Neurol Sci.</i> 2001; 191:151-154.	Niemcy	Ankieta	<b>171</b> pacjentów
73.	Wu J i wsp. Integration of acupuncture into family medicine teaching clinics. <i>J Altern Complement Med.</i> 2009; 15:1015-1019.	USA	Ankieta	<b>96</b> pacjentów

**Załącznik 11.** Prace objęte przeglądem systematycznym w kategorii „herbal drug, herbal, medicine”.

Lp	Publikacja naukowa	Kraj	Rodzaj badania	Liczba badanych
1.	Adusumilli PS i wsp. The prevalence and predictors of herbal medicine use in surgical patients. <i>J Am Coll Surg.</i> 2004; 198:583-590.	USA	Ankieta	<b>2186</b> pacjentów
2.	Ashikaga T i wsp. Use of complimentary and alternative medicine by breast cancer patients: prevalence, patterns and communication with physicians. <i>Support Care Cancer.</i> 2002; 10: 542-548.	USA	Wywiad tel.	<b>148</b> respondentów
3.	Beal T i wsp. Long-term impact of four different strategies for delivering an on-line curriculum about herbs and other dietary supplements. <i>BMC Med Educ.</i> 2006; 6: 1-6.	USA	Ankieta (e-mail)	<b>385</b> lekarzy
4.	Ben-Arye E i wsp. Attitudes of Arab-Muslims toward integration of complementary medicine in primary-care clinics in Israel: the Bedouin mystery. <i>Ethn Health.</i> 2009; 14:379-391.	Izrael	Ankieta (13 pytań)	<b>472</b> respondentów
5.	Ben-Arye E i wsp. Complementary medicine and psoriasis: linking the patient's outlook with evidence-based medicine. <i>Dermatology.</i> 2003; 207:302-307.	Izrael	Wywiad	<b>77</b> pacjentów
6.	Boon H. i wsp. Use of complementary/alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario: prevalence and perceptions. <i>J Clin Oncol.</i> 2000; 18:2515-2521.	Kanada	Ankieta	<b>557</b> respondentów
7.	Cala S. i wsp. A survey of herbal use in children with attention-deficit-hyperactivity disorder or depression. <i>Pharmacotherapy.</i> 2003; 23:222-230.	USA	Ankieta	<b>117</b> ankietowanych

8.	Cardini F. i wsp. The use of Complementary and Alternative Medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. <i>BMC Womens Health</i> 2010; 10: 1-10.	Włochy	Ankieta	<b>1203</b> respondentów (kobiety)
9.	Clement YN. i wsp. A gap between acceptance and knowledge of herbal remedies by physicians: the need for educational intervention. <i>BMC Complement Altern Med.</i> 2005; 18: 5-20.	Trinidad Tobago	Ankieta	<b>192</b> lekarzy
10.	Duleba K i wsp. Physicians attitudes towards complementary and alternative medicine in patients with cancer: preliminary report from pediatric and oncology centers. <i>Med Wieku Rozwoj.</i> 2008; 12:1148-1154.	Polska	Ankieta	<b>52</b> lekarzy
11.	Er O i wsp. Factors related to complementary/alternative medicine use among cancer patients in central Anatolia. <i>Tumori.</i> 2008; 94:833-837.	Turcja	Wywiad i ankieta	<b>268</b> pacjentów
12.	Gardiner P i wsp. Dietary supplement use among health care professionals enrolled in an online curriculum on herbs and dietary supplements. <i>BMC Complement Altern Med.</i> 2006; 6: 1-8.	USA	Ankieta	<b>1249</b> pracowników służby zdrowia
13.	Hann D i wsp. Use of complementary therapies during chemotherapy: influence of patients' satisfaction with treatment decision making and the treating oncologist. <i>Integr Cancer Ther.</i> 2006; 5:224-231.	USA	Badanie	<b>166</b> pacjentów (kobiety)
14.	Harnack LJ i wsp. Results of a population-based survey of adults' attitudes and beliefs about herbal products. <i>J Am Pharm Assoc</i> 2003; 43:596-601.	USA	Ankieta (e-mail)	
15.	Howell L i wsp. Use of herbal remedies by Hispanic patients: do they inform their physician? <i>J Am Board Fam Med.</i> 2006; 19:566-578.	USA	Ankieta	<b>620</b> pacjentów
16.	Kemper KJ i wsp. Changes in use of herbs and dietary supplements (HDS) among clinicians enrolled in an online curriculum. <i>BMC Complement Altern Med.</i> 2007; 7: 1-6.	USA	Ankieta (e-mail)	<b>569</b> lekarzy
17.	Kennedy J i wsp. Patient Disclosure about Herb and Supplement Use among Adults in the US. <i>eCAM</i> 2008; 5: 451-445.	USA	Dane z National Health Interview Survey	
18.	Langlois-Klassen D i wsp. Who's talking? Communication between health providers and HIV-infected adults related to herbal medicine for AIDS treatment in western Uganda. <i>Soc Sci Med.</i> 2008; 67:165-176.	Kanada	Badanie	<b>137</b> pacjentów (zakażonych wirusem HIV)
19.	Lee MM i wsp. Alternative therapies used by women with breast cancer in four ethnic populations. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2000; 92:42-47.	USA	Wywiad tel.	<b>379</b> ankietowanych
20.	Levine MA i wsp. Self-reported use of natural health products: a cross-sectional telephone survey in older Ontarians. <i>Am J Geriatr Pharmacother.</i> 2009; 7:383-392.	Kanada	Wywiad tel.	<b>1206</b> respondentów (w wieku pow. 60 l.)
21.	Liu C i wsp. Disclosure of complementary and alternative medicine use to health care providers among HIV-infected women. <i>AIDS Patient Care STDS.</i> 2009; 23:965-971.	USA	Badanie kobiet zakażonych HIV	
22.	Maskarinec G i wsp. Ethnic differences in complementary and alternative medicine use among cancer patients. <i>J Altern Complement Med.</i> 2000; 6:531-538.	USA	Ankieta (e-mail)	<b>1168</b> ankietowanych
23.	Mehta DH i wsp. Herbal and dietary supplement disclosure to health care providers by individuals with chronic conditions. <i>J Altern Complement Med.</i> 2008; 14:1263-1269.	USA	Dane z National Health Interview Survey (5456 uczestników NHIS)	
24.	Mehta DH i wsp. Use of complementary and alternative therapies by Asian Americans. Results from the National Health Interview Survey. <i>J Gen Intern Med.</i> 2007; 22:762-767.	USA	Dane z National Health Interview Survey	
25.	Nichols E i wsp. Health care choices: complementary therapy,	USA	Wywiad tel.	

	chronic illness, and older rural dwellers. <i>J Holist Nurs.</i> 2005; 23:381-394.			
26.	Nur N. Knowledge and behaviours related to herbal remedies: a cross-sectional epidemiological study in adults in Middle Anatolia, Turkey. <i>Health Soc Care Community.</i> 2010; 18:389-395.	Turcja	Ankieta	<b>3876</b> ankietowanych
27.	Roth M i wsp. Pediatric oncologists' views toward the use of complementary and alternative medicine in children with cancer. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> 2009; 31:177-182.	USA	Ankieta (e-mail 33 pytania)	<b>90</b> respondentów
28.	Shakeel M i wsp. Complementary and alternative medicine use among patients undergoing otolaryngologic surgery. <i>J Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2009; 38:355-361.	UK	Ankieta	<b>285</b> pacjentów
29.	Shakeel M i wsp. Use of complementary and alternative medicine in pediatric otolaryngology patients attending a tertiary hospital in the UK. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2007; 71:1725-1730.	UK	Ankieta	<b>554</b> pacjentów
30.	Shen J i wsp. Use of complementary/alternative therapies by women with advanced-stage breast cancer. <i>BMC Complement Altern Med.</i> 2002; 2: 1-7.	USA	Wywiad	<b>115</b> ankietowanych
31.	Shumay DM i wsp. Why some cancer patients choose complementary and alternative medicine instead of conventional treatment. <i>J Fam Pract.</i> 2001; 50:1067.	USA	Wywiad	<b>14</b> respondentów
32.	Singh B i wsp. Menopausal issues: a national probability sample of US women. <i>Altern Ther Health Med.</i> 2007;13:24-29	USA	Ankieta	
33.	Singh B i wsp. A national probability survey of American Medical Association gynecologists and primary care physicians concerning menopause. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2005; 193:693-700.	USA	Ankieta	Learze ginekology i lekarze pierwszego kontaktu
34.	Singh V i wsp. The prevalence, patterns of usage and people's attitude towards complementary and alternative medicine (CAM) among the Indian community in Chatsworth, South Africa. <i>BMC Complement Altern Med.</i> 2004; 4: 1-7.	Afryka Południowa	Wywiad	<b>200</b> ankietowanych
35.	Sleath B i wsp. Ethnicity and physician-older patient communication about alternative therapies. <i>J Altern Complement Med.</i> 2001; 7:329-335.	USA	Badanie	<b>27</b> lekarzy <b>205</b> pacjentów
36.	Sleath BL i wsp. Hispanic ethnicity, language, and depression: physician-patient communication and patient use of alternative treatments. <i>Int J Psychiatry Med.</i> 2004; 34:235-346.	USA	Analiza danych wtórnych	<b>141</b> respondentów
37.	Suter E i wsp. Assessment of the information needs and use of information resources on complementary and alternative medicine by Alberta family physicians. <i>Clin Invest Med.</i> 2004; 27:312-315.	USA	Ankieta	<b>346</b> lekarzy
38.	Verhoef MJ i wsp. Complementary practitioners' views of treatment for inflammatory bowel disease. <i>Can J Gastroenterol.</i> 2002; 16:95-100.	Kanada	Ankieta	<b>66</b> CAM, <b>19</b> farm., <b>16</b> zielarzy, <b>15</b> sprzedawców
39.	Vickers KA i wsp. Herbal medicine: women's views, knowledge and interaction with doctors: a qualitative study. <i>BMC Complementary and Alternative Medicine</i> 2006; 6: 1-8.	UK	Wywiad	<b>18</b> pacjentów (kobiety)
40.	Wheaton AG i wsp. Medicinal herb use in a population-based survey of adults: prevalence and frequency of use, reasons for use, and use among their children. <i>Ann Epidemiol.</i> 2005; 15:678-685.	USA	Wywiad tel.	<b>2982</b> respondentów
41.	Wu AP i wsp. Use of traditional medicine by immigrant Chinese patients. <i>Fam Med.</i> 2007; 39:195-200.	USA	Ankieta	<b>198</b> pacjentów (poch. Chińskiego)
42.	Xue CC i wsp. Desired Chinese medicine practitioner	Australia	Ankieta	<b>228</b>

	capabilities and professional development needs: a survey of registered practitioners in Victoria, Australia. BMC Health Serv Res. 2008; 8: 1-9.			zarejestrowanych „Chinese medicine practitioners”
43.	Yates JS i wsp. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. Support Care Cancer. 2005; 13:806-811.	USA	Ankieta	Pacjenci z chemioterapią
44.	Zini A i wsp. Use of alternative and hormonal therapies in male infertility. Urology. 2004; 63:141-143.	Kanada	Ankieta	<b>481</b> respondentów

### Załącznik 12. Prace objęte przeglądem systematycznym w kategorii „food supplement(s)”.

Lp.	Publikacja naukowa	Kraj	Rodzaj badania	Liczba badanych
1.	Asahina Y i wsp. Understanding of definition and safety of oral health products among patients, physicians and pharmacists. Yakugaku Zasshi; 2010; 130:961-969.	Japonia	Ankieta	<b>242</b> pacjentów <b>158</b> lekarzy <b>407</b> farmaceutów
2.	Ashar BH i wsp. Physicians understanding of the regulation of dietary supplements. Arch Intern Med. 2007; 167:966-969.	USA	Ankieta (on-line)	<b>335</b> lekarzy
3.	Ashar BH i wsp. Advising patients who use dietary supplements. Am J Med. 2008; 121:91-97.	USA	Badanie przeglądowe	
4.	Beal T i wsp. Long-term impact of four different strategies for delivering an on-line curriculum about herbs and other dietary supplements. BMC Med Educ. 2006; 6: 1-6.	USA	Ankieta (e-mail)	<b>385</b> lekarzy
5.	D'Inca R i wsp. Use of alternative and complementary therapies by inflammatory bowel disease patients in an Italian tertiary referral centre. Dig Liver Dis. 2007;39:524-529.	Włochy	Ankieta	<b>552</b> pacjentów
6.	Gardiner P i wsp. Dietary supplement use among health care professionals enrolled in an online curriculum on herbs and dietary supplements. BMC Complement Altern Med. 2006; 6: 1-8.	USA	Ankieta	<b>1249</b> przedstawicieli fachowego personelu medycznego
7.	Goldberg BB i wsp. Prevalence of periconceptional folic acid use and perceived barriers to the postgestation continuance of supplemental folic acid: survey results from a Teratogen Information Service. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2006; 76:193-199.	USA	Wywiad tel.	<b>327</b> kobiet w okresie ciąży
8.	Kemper KJ i wsp. Herbs and other dietary supplements: healthcare professionals' knowledge, attitudes, and practices. Altern Ther Health Med. 2003; ;9:42-49.	USA	Ankieta	<b>537</b> respondentów (111 lek., 30 pielęg., 46 farm., i 350 diet.)
9.	Kemper KJ i wsp. Changes in use of herbs and dietary supplements (HDS) among clinicians enrolled in an online curriculum. BMC Complement Altern Med. 2007; 7: 1-6.	USA	Ankieta (on-line)	<b>569</b> lekarzy
10.	Levine MA i wsp. Self-reported use of natural health products: a cross-sectional telephone survey in older Ontarians. Am J Geriatr Pharmacother. 2009; 7:383-392.	Kanada	Wywiad tel.	<b>1206</b> respondentów (osoby powyżej 60 l.)
11.	Mehta DH i wsp. Herbal and dietary supplement disclosure to health care providers by individuals with chronic conditions. J Altern Complement Med. 2008; 14:1263-1269.	USA	Dane z National Health Interview Survey (5456 uczestników NHIS)	
12.	Mikhail N i wsp. Use of alternative medicine among Hispanics. J Altern Complement Med. 2004; 10:851-859.	USA	Ankieta	<b>179</b> ankietowanych
13.	Nichols E i wsp. Health care choices: complementary therapy, chronic illness, and older rural dwellers. J Holist Nurs. 2005; 23:381-394.	USA	Wywiad tel.	
14.	Rhee SM i wsp. Use of complementary and alternative medicines by ambulatory patients. Arch Intern Med. 2004; 164:1004-1009.	USA	Ankieta	<b>371</b> pacjentów
15.	Sadovsky R i wsp. Patient use of dietary supplements: a	USA	Badanie przeglądowe	

	clinician's perspective. Curr Med Res Opin. 2008; 24:1209-1216.			
16.	Woolf AD i wsp. Views of pediatric health care providers on the use of herbs and dietary supplements in children. Clin Pediatr (Phila). 2005; 44:579-587.	USA	Ankieta	<b>204</b> lekarzy (pediatrzy)
17.	Young LA i wsp. Use of and communication about dietary supplements among hospitalized patients. J Gen Intern Med. 2009; 24:366-369.	USA	Badanie	<b>60</b> pacjentów

**Załącznik 13.** Wyniki szczegółowego przeglądu systematycznego bazy MEDLINE (PubMed)

<b>Badane zagadnienie związane z komunikacją lekarza z pacjentem i daną jednostką chorobową.</b>	<b>Słowa kluczowe (key words)</b>	<b>Liczba publikacji oryginalnych i przeglądowych w bazie PubMed</b>	<b>Liczba prac objęta przeglądem systematycznym</b>
Choroby nowotworowe	patient physician relations communication complementary cancer	74	36
HIV	patient physician relations communication complementary HIV	5	1

**Załącznik 14.** Formularz ankiety skierowanej do lekarzy.

<p><b>Proszę o wypełnienie poniższej, anonimowej ankiety, dotyczącej stosowania leków i preparatów roślinnych.</b></p>	
<p>Proszę zaznaczyć „ X ” przy odpowiedzi z każdego punktu. Możliwy jest wybór wielokrotny.</p>	
<p>Dane dotyczące osoby ankietowanej</p> <p>Płeć:</p> <p><input type="checkbox"/> Kobieta</p> <p><input type="checkbox"/> Mężczyzna</p>	<p>Wiek:</p> <p><input type="checkbox"/> Poniżej 30 lat</p> <p><input type="checkbox"/> 30 – 40 lat</p> <p><input type="checkbox"/> 40 – 50 lat</p> <p><input type="checkbox"/> Powyżej 50 lat</p>
<p>Czy osobiście stosuje Pani/Pan leki lub preparaty roślinne?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>	<p>Czy zasięga Pani/Pan informacji od swoich pacjentów na temat stosowania leków lub preparatów roślinnych?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>
<p>Czy pacjenci informują Panią/Pana na temat stosowania leków lub preparatów roślinnych?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>	<p>Jeżeli „tak”, to czy są to:</p> <p><input type="checkbox"/> Leki roślinne (OTC)</p> <p><input type="checkbox"/> Preparaty roślinne /suplementy diety</p> <p><input type="checkbox"/> Nie posiadam takich informacji</p>
<p>Czy lek lub preparat zawierający substancje roślinne może według Pani/Pana stanowić zagrożenie dla pacjenta?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>	<p>Jeżeli „tak”, to czy jest ono:</p> <p><input type="checkbox"/> Bardzo duże</p> <p><input type="checkbox"/> Duże</p> <p><input type="checkbox"/> Średnie</p> <p><input type="checkbox"/> Umiarkowane</p> <p><input type="checkbox"/> Nieistotne</p>
<p>Czy zna Pani/Pan surowce roślinne mogące wykazywać interakcje z lekami syntetycznymi?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>	<p>Czy kiedykolwiek pacjent podał Pani/Panu informacje na temat niekorzystnego działania leku lub preparatu roślinnego?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>
<p>Skąd czerpie Pani/Pan informacje na temat leków lub preparatów roślinnych:</p> <p><input type="checkbox"/> książki lub czasopisma naukowe</p> <p><input type="checkbox"/> szkolenia lub konferencje naukowe</p> <p><input type="checkbox"/> naukowe bazy danych /naukowe serwisy internetowe/</p>	<p><input type="checkbox"/> oficjalne biuletyny lub strony internetowe jednostek administracji państwowej</p> <p><input type="checkbox"/> źródła popularnonaukowe /czasopisma, TV, radio, internet/</p> <p><input type="checkbox"/> inni użytkownicy tego rodzaju produktów</p>
<p>Jak ocenia Pani/Pan swoją wiedzę na temat leków roślinnych lub substancji roślinnych?</p> <p><input type="checkbox"/> Bardzo dobrze</p> <p><input type="checkbox"/> Dobrze</p>	<p><input type="checkbox"/> Dostatecznie</p> <p><input type="checkbox"/> Niedostatecznie</p> <p><input type="checkbox"/> Nie mam zdania</p>
<p>Czy znane są Pani/Panu następujące surowce roślinne? Proszę zaznaczyć te, które są znane.</p> <p><input type="checkbox"/> Czosnek zwyczajny <i>Allium sativum</i></p> <p><input type="checkbox"/> Dzięgiel chiński (Dong Quai) <i>Angelica sinensis</i></p> <p><input type="checkbox"/> Dziurawiec zwyczajny <i>Hypericum perforatum</i></p> <p><input type="checkbox"/> Eleuterokok kolczasty <i>Eleutherococcus senticosus</i></p> <p><input type="checkbox"/> Jeżówka <i>Echinacea sp.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Lukrecja gładka <i>Glycyrrhiza glabra</i></p> <p><input type="checkbox"/> Miłorząb japoński <i>Ginkgo biloba</i></p> <p><input type="checkbox"/> Palma sabal <i>Serenoa repens</i></p> <p><input type="checkbox"/> Żeń-szeń właściwy <i>Panax ginseng</i></p>	
<p>Czy znane są Pani/Panu informacje na temat interakcji tych surowców z lekami?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>	

Czy oczekuje Pani/Pan większej dostępności do informacji na temat leków lub substancji roślinnych?	
<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	
Jeżeli „tak”, to w postaci:	<input type="checkbox"/> Naukowych baz danych <input type="checkbox"/> Informacji zawartej na oznakowaniu leków <input type="checkbox"/> Literatury fachowej
<input type="checkbox"/> Szkoleń / konferencji <input type="checkbox"/> Serwisów i biuletynów instytucji państwowych	
DZIĘKUJĘ	

**Załącznik 15.** Formularz ankiety skierowanej do pacjentów.

<b>Proszę o wypełnienie poniższej, anonimowej ankiety, dotyczącej stosowania leków i preparatów roślinnych.</b>	
Proszę zaznaczyć „ X ” przy odpowiedzi z każdego punktu. Możliwy jest wybór wielokrotny.	
Dane dotyczące osoby ankietowanej Płeć: <input type="checkbox"/> Kobieta <input type="checkbox"/> Mężczyzna	Wiek: <input type="checkbox"/> Poniżej 30 lat <input type="checkbox"/> 30 – 40 lat <input type="checkbox"/> 40 – 50 lat <input type="checkbox"/> Powyżej 50 lat
Czy stosuje Pani/Pan leki lub preparaty roślinne? <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	Jeżeli „tak”, to czy są to: <input type="checkbox"/> Leki roślinne <input type="checkbox"/> Suplementy diety <input type="checkbox"/> Nie posiadam takich informacji
Czy informuje Pani/Pan lekarza na temat stosowanych leków lub preparatów roślinnych? <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	Czy stosuje Pani/Pan leki lub preparaty roślinne równocześnie z lekami przepisanyymi przez lekarza? <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
Czy lek lub preparat zawierający substancje roślinne może według Pani/Pana stanowić zagrożenie dla zdrowia? <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	Jeżeli „tak”, to czy jest ono: <input type="checkbox"/> Bardzo duże <input type="checkbox"/> Duże <input type="checkbox"/> Średnie <input type="checkbox"/> Umiarkowane <input type="checkbox"/> Nieistotne
Czy kiedykolwiek wystąpiły u Pani/Pana niepokojące objawy po zastosowaniu leku lub preparatu roślinnego? <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	Jeżeli „tak”, to czy poinformował(a) Pani/Pan o tym lekarza lub farmaceutę? <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
Skąd czerpie Pani/Pan informacje na temat leków lub preparatów roślinnych: <input type="checkbox"/> książki <input type="checkbox"/> programy TV / audycje radiowe <input type="checkbox"/> rodzina lub znajomi	<input type="checkbox"/> ulotka informacyjna lub opakowanie leku <input type="checkbox"/> internet <input type="checkbox"/> reklama w TV / radiu / czasopiśmie



**Załącznik 16.** Formularz ankiety skierowanej do studentów.

<p><b>Proszę o wypełnienie poniższej, anonimowej ankiety, dotyczącej stosowania leków i preparatów roślinnych.</b></p>	
<p>Proszę zaznaczyć „X” przy odpowiedzi z każdego punktu.</p>	
<p>Dane dotyczące osoby ankietowanej</p> <p>Płeć:</p> <p><input type="checkbox"/> Kobieta</p> <p><input type="checkbox"/> Mężczyzna</p>	<p>Czy stosuje Pani/Pan leki lub preparaty roślinne?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p> <p>Jeżeli „tak”, to czy są to:</p> <p><input type="checkbox"/> Leki roślinne</p> <p><input type="checkbox"/> Suplementy diety</p> <p><input type="checkbox"/> Nie posiadam takich informacji</p>
<p>Czy stosuje Pani/Pan leki lub preparaty roślinne równocześnie z innymi lekami?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>	
<p>Czy kiedykolwiek wystąpiły u Pani/Pana niepokojące objawy po zastosowaniu leku lub preparatu roślinnego?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p> <p>Jeżeli „tak”, to czy zgłosiła Pani/Pan ten fakt?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>	<p>Czy lek lub preparat zawierający substancje roślinne może według Pani/Pana stanowić zagrożenie dla zdrowia?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p> <p>Jeżeli „tak”, to czy jest ono:</p> <p><input type="checkbox"/> Bardzo duże</p> <p><input type="checkbox"/> Duże</p> <p><input type="checkbox"/> Średnie</p> <p><input type="checkbox"/> Umiarkowane</p> <p><input type="checkbox"/> Nieistotne</p>
<p>Co jest Pani/Pana głównym źródłem informacji na temat leków lub preparatów roślinnych?</p> <p><input type="checkbox"/> zajęcia dydaktyczne, wykłady</p> <p><input type="checkbox"/> seminaria, konferencje naukowe</p> <p><input type="checkbox"/> książki i czasopisma naukowe</p>	<p><input type="checkbox"/> literatura popularnonaukowa</p> <p><input type="checkbox"/> Charakterystyka Produktu Leczniczego / ulotka informacyjna</p> <p><input type="checkbox"/> rodzina lub znajomi</p> <p><input type="checkbox"/> media (TV / radio)</p> <p><input type="checkbox"/> serwisy internetowe</p>
<p>Czy oczekuje Pani/Pan większej ilości zajęć dydaktycznych / wykładów, związanych z lekami roślinnymi?</p> <p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p> <p>Jeżeli „tak”, to czy powinny one koncentrować się na zagadnieniach:</p> <p><input type="checkbox"/> bezpieczeństwa</p> <p><input type="checkbox"/> skuteczności</p> <p><input type="checkbox"/> ogólnych</p>	