

Er bruken av helsekost, naturmidler og naturlegemidler ukomplisert i dagens medisin?

AV ANDERS ÅSBERG, BERIT SMESTAD PAULSEN OG ANDERS HARTMANN

Bruken av helsekost, naturmidler og naturlegemidler er utbredt i Norge. Noen bruker det i korte perioder for å kurere eller forebygge lidelser som for eksempel forkjølelse eller urinveisinfeksjoner, mens andre bruker det sammenhengende for å bedre helsen. De fleste av disse preparatene inneholder urter i ulike former, men de er dermed ikke nødvendigvis ufarlige. Utsagn som; «urter kan ikke skade, bare kurere», «naturlig er bedre enn syntetisk», «urter er blitt til for det formål å kurere sykdom» og «millioner kinesere kan ikke ta feil» er selvfølgelig kun myter. I denne artikkelen setter vi fokus på sikkerheten ved bruk av helsekost, naturmidler og naturlegemidler og enkelte frukter. Vi vil ikke vurdere effekten av de ulike preparatene i denne artikkelen, men kun forholde oss til at de faktisk blir brukt, virksomme eller ikke, for ulike typer lidelser.

Generelle betraktninger

Mange urtemedisinske preparater er brukt gjennom flere århundre, noe som selvfølgelig gir en viss trygghet for at disse preparatene ikke er skadelige. Imidlertid bruker vi i den vestlige delen av verden i dag sjelden urtene på samme måte som de tradisjonelt er blitt brukt, for eksempel i form av teer og infusjoner. Vi tenderer heller til å bruke de i form av kapsler, piller og mer konsentrerte ekstrakter. En slik forandring i administrasjonsform påvirker selvfølgelig relevansen av slike sikkerhetserfaringer.



Anders Åsberg
1.amanuensis,
avd. for farmakologi,
Farmasøytisk inst, UiO.



Berit Smestad Paulsen
professor, avd. for
farmakognisi, Farma-
søytisk inst, UiO.



Anders Hartmann
professor,
Medisinsk avdeling,
Rikshospitalet

Preparatene kan være direkte skadelige, men de kan også påvirke farmakokinetikken, og derved effekten, til andre medikamenter som pasientene bruker. Mange av de antatt virksomme stoffene i denne type preparater er vannløselige og er derfor i stor grad avhengig av eliminasjon via nyrene. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon vil derfor være spesielt utsatt for akkumulering av mange av disse stoffene, og dette kan i enkelte tilfeller være skadelig. Efedra alkaloider (liknende efedrin, ikke lovlig solgt i Norge) akkumuleres for eksempel ved nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon er også spesielt utsatte for elektrolyttforstyrrelser, som for eksempel lakrisindusert hypokalemi.

Kvaliteten til mange av disse preparatene er også varierende da produksjonskontrollen ikke alltid følges opp adekvat. I enkelte tilfeller kan preparatene naturlig inneholde store mengder av elektrolytter, for eksempel kalium, noe som kan føre til endret effekt/bivirkning av hjerteglykosider (digitoksin, digoksin). Denne type innholdstoffer er ofte ikke angitt på produktene. Flere internasjonale studier har imidlertid også beskrevet funn av tungmetaller, insektbekjempningsmidler og arsenikk i naturlegemidler.

Et annet kvalitetsaspekt er at det i mange preparater er stor variasjon i innhold av de antatt aktive substansene. Dette er i seg selv ikke den største sikkerhetsrisikoen, men usikkerhet om hvilke urter som inngår i preparatene har vist seg å kunne medføre en alvorlig risiko for brukerne. Dette er beskrevet i detalj senere i artikkelen. Kvalitetskontrollen for

disse midlene er bedre i Norge enn i mange andre deler av verden, inkludert USA, men mange av disse preparatene kjøpes over internett så dette beskytter ikke den norske forbrukeren fullt ut. I Norge har naturlegemidler kun lov å inneholde reseptfrie stoffer og droger, og de må godkjennes av statens legemiddelverk. Kravene til kvalitet og fremstillingsprosedyrer er de samme som for farmasøytiske spesialpreparater (legemidler), det vil si at de må følge ICH guidelines for både GMP (Good Manufacturing Practise) og GLP (Good Laboratory Practise). Kravene til effekt og sikkerhet er imidlertid langt mindre omfattende. Hvis søkere kan dokumentere at preparatet har vært i tradisjonell bruk i «folkemedisinen» over lengre tid med anerkjent effekt og akseptabelt sikkerhetsnivå, så trengs ikke noen spesifikke farmakologiske eller toksikologiske tester eller kliniske forsøk. Det holder at slik dokumentasjon består av detaljerte referanser fra publisert vitenskapelig litteratur.

I tabell 1 har vi listet et utvalg av stoffer som inngår i naturmidler/naturlegemidler og som brukes i Norge, deres bruksområde og mulige kliniske problemer. Mye av denne informasjonen er relativt dårlig dokumentert og vi har derfor etter skjønn satt fokus på noen problemer som kan oppstå. Årsaken til at dokumentasjonen om dette til dels er mangelfull er at disse preparatene generelt er lite undersøkt, og studiene som foreligger er først og fremst utført på friske personer, oftest etter en enkelt dose av preparatet. Denne tabellen må derfor leses med «en klype salt», og den er kun ment som en indikator på hva som kan oppstå hvis man bruker slike preparater. Vi vil beskrive noen av de nevnte preparatene i mer detalj i teksten under.

ARISTOLOCHIA FANGCHI (HOLURT)



Det er gjort en del gode undersøkelser på denne urten og resultatene maner til forsiktighet ved bruk av produkter der den inngår. Hendelsen som er beskrevet nedenfor er også et godt eksempel på at kontrollen av innholdet i denne type preparater kan være mangelfull.

I 1993 kom den første rapporten fra Belgia på bivirkninger ved bruk av et kinesisk urtepreparat til slanking. Innholdet i pillene som en ung kvinne spiste for å slanke seg burde ha vært *Stephania tetrandra* men det viste seg senere at denne urten hadde blitt byttet ut med en annen urt, *Aristolochia fangchi*. Det er fra tidligere kjent at den aktive substansen i *Aristolochia fangchi*, aristolochiasyre, har en direkte nefrotoksisk effekt og den er i tillegg også vist å være cancerogen. En mulig årsak til at pillene som ble solgt i Belgia innholdt

en annen urt enn det som sto på innholdsfortegnelsen kan være at de Kinesiske navnene er relativt like, Han fang ji (*Stephania tetrandra*) og Guang fang ji (*Aristolochia fangchi*). På grunn av omfanget av nyreskade ved bruk av dette slankepreparatet har tilstanden fått et eget navn, «Chinese Herb Nephropathy» (CHN).

PRIKKPERIKUM (JOHANNESURT)

En annen godt undersøkt «proble-murt» er prikkperikum, mer kjent her i Norge under det svenske navnet Johannesurt (St John's Wort, *Hypericum perforatum*). Prikkperikum har vært brukt fra ca. år 150 for å behandle menstruasjonssproblemer og depresjoner. Fremdeles er Prikkperikum mye brukt mot milde til moderate depresjoner i mange deler av Europa, fremfor alt i Tyskland. Prikkperikum er et godt eksempel på at et middel som er brukt over lang tid, med tilsynelatende god effekt og lite bivirkninger, kan skape problemer når det brukes sammen med vanlige legemidler. Prikkperikum er vist å øke elimineringen av mange legemidler, delvis ved å interagere med pregnane X reseptoren. Både metaboliserende enzymer (blant annet CYP3A4) og efflukspumpene P-gp og MRP-2 er vist å bli induert og i en relativt nylig publisasjon fra Britiske og Svenske legemiddelmyndigheter er det beskrevet flere mulige farmakokinetiske interaksjoner mellom prikkperikum og andre legemidler; warfarin, ciklosporin A, orale antikonsepsjonsmidler, teofyllin, digoksin, anti-HIV-medisiner, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Interaksjonen medfører at disse medikamentene får en mindre effekt enn tilsiktet. Det er imidlertid ikke bare farmakokinetiske interaksjoner som er beskrevet. Som tidligere vist så har prikkperikum evne til å potensierte ulike transmittorstoffers effekt, blant annet ved å hemme reopptak av serotonin, noradrenalin og dopamin i tillegg til å virke direkte på GABA reseptoren å også hemming av monoamin oksidase. Grunnet disse farmakodynamiske evnene til prikkperikum er det beskrevet interaksjoner med både SSRI-er og triptaner, som medfører økt effekt av disse legemidlene.

Effekten av immundempende legemidler som brukes av organtransplanterte pasienter påvirkes kraftig ved samtidig bruk av prikkperikum. Den «effektive dosen» av for eksempel Sandimmun Neoral® (ciklosporin A) reduseres med ca. 60 prosent. Det er ved bruk av prikkperikum beskrevet flere kasuistikker med akutte rejeksjonsepisoder hos transplanterte pasienter.

FOTO: ROLV HJELMSTAD



Warfarin har en marginal terapeutisk indeks som krever nøye monitorering. Farmakokinetiske interaksjoner som gir økte plasmakonsentrasjoner av warfarin kan få store konsekvenser med hensyn på blødningsfare og induksjon av metabolismen medfører risiko for subterapeutisk effekt. Kort oppsummert fører prikkperikum til induert aktivitet av ulike metaboliserende enzymer hvilket medfører nedsatt effekt av legemidler som blir metabolisert via disse, og i tillegg kan prikkperikum potensere den sentralnervøse effekten av for eksempel SSRI.

ECHINACEA PURPUREA (RØD SOLHATT)

Rød solhatt kan gi en del bivirkninger, som GI-problemer, utslett, allergiske reaksjoner og hepatitt men det er ikke beskrevet noen klinisk relevante

interaksjoner med legemidler. Det finnes mange ulike kvaliteter av rød solhatt, og det er så vidt vi vet ikke rapportert slike bivirkninger for de naturlegemidlene i Norge som inneholder rød solhatt.

I og med at rød solhatt angivelig stimulerer immunsystemet, kunne det teoretisk motvirke effekten av immunosuppressive legemidler men ingen slike interaksjoner er rapportert.



FOTO: ROLV HJELMSTAD

PANAX GINSENG

GI-problemer, søvnproblemer, hodepine, høyt blodtrykk og utslett er noen bivirkninger som er rapportert ved bruk av ginseng. Mer alvorlig er det imidlertid at ginseng og beslektede urter kan interagere med noen immunoassays, hvilket kan gi falske blodkonsentrasjonsmålinger for medikamenter som monitoreres, som for eksempel digoksin. Der er også beskrevet enkelttilfeller av mistenkte interaksjoner med warfarin og med monoamin oksidase hemmere (MAO-I).

Det ser ut til at ginsenosider forsinket magetømmingshastigheten, og dette vil selvfølgelig kunne påvirke en rekke ulike legemidler.

VALERIANA OFFICINALIS (LEGEVENDELROT)

Valeriana er brukt mot søvnløshet og de mest hyppig rapporterte bivirkningene er ørhet, kvalme og søvnproblemer. Det finnes også kasuistikker på levertoksisitet og en del seponeringsreaksjoner. *Valeriana* hemmer nedbrytningen av GABA og bidrar derfor til potensert binding av benzodiazepiner. Man kan ikke heller utelukke en farmakodynamisk potensering av antiepileptika da *valeriana* i dyrestudier er vist å ha viss anfallsdempende aktivitet.



FOTO: ROLV HJELMSTAD

GINKGO BILOBA

Med tanke på den antatte antiplateeffekten av *Ginkgo biloba* kunne man tenke seg en farmakodynamisk interaksjon med antikoagulantia, som for eksempel warafarin, men det foreligger ikke per i dag noen data som kan støtte en slik antagelse.

Ginkgo biloba har derimot vist seg å senke kalsiumkanalblokkeren nicardipins, blodtrykksenkende effekt i rottestudier. Den antatte mekanismen bak denne interaksjonen er at *Ginkgo Biloba* inducerer CYP3A mediert metabolisme av nicardipin men dosene som blir brukt av mennesker er mye lavere enn i dette forsøket og det er ikke beskrevet noen slike kliniske kasuistikker.



FOTO: ROLV HJELMSTAD

RØDGJÆR (RED YEAST)

Mange legemidler som brukes i dag tilvirkes ved hjelp av ulike gjæringsprosesser. Et slikt legemiddel er HMG-CoA reduktasehemmeren Mevacor® (lovastatin). Et annet navn på den virksomme substansen i dette



preparatet, lovastatin, er monacolin K. Et naturpreparat, red yeast rice (fritt oversatt til Rødgjærs ris) inneholder monacolin K og er mye brukt i Kina som fargestoff og konserveringsmiddel. I tillegg inngår det i flere helsekostpreparater som brukes for å senke lipider. Det er godt dokumentert at lovastatin (monacolin K) og ciklosporin A interagerer og kan resultere i alvorlige muskelbivirkninger og rhabdomyolyse. I en kasuistikk er det nå også beskrevet at en ung kvinnelig nyretransplantert pasient som brukte ciklosporin A har fått kraftige muskelbivirkninger etter å ha brukt et helsekostprodukt som inneholder Red yeast rice. Ved analyser av preparatet viste det seg at en vanlig døgndose av dette preparatet inneholdt en klinisk virksam dose (5 mg) lovastatin.



FOTO: PDC TANGEN

GRAPEFRUKTJUICE

Alminnelig kost kan også påvirke nedbrytningen av flere legemidler. Det er relativt velkjent at grapefruktjuice hemmer nedbrytningen av flere ulike legemidler. Mekanismen for disse interaksjonene er primært en mekanisme basert på hemming av CYP3A4 og P-gp i tarmen. Generell forsiktighet bør derfor fremst vises ved administrering av legemidler med lav absolutt biotilgjengelighet og som samtidig er substrat for CYP3A4 og P-gp, som ciklosporin A, diltiazem og felodipin.

STJERNEFRUKT

En annen frukt som kan være skadelig, i hvert fall for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, er stjernefrukt (*Caribambola*, *Averrhoa caribambola*). Det er flere rapporter på at personer med nyresvikt som har spist stjernefrukt har fått nevrologiske, epilepsilignende symptomer, og det har også vært dødsfall etter inntak av så lite som en stjernefrukt. I Norge brukes stjernefrukt vanligvis som kakepynt, og det er vel de færreste som spiser store mengder av denne frukten. I andre land derimot, som for eksempel Brasil, drikkes det relativt store mengde stjernefruktjuice og derfra er også de fleste rapporter på slike bivirkninger kommet.



FOTO: PDC TANGEN

Konklusjon

Bruk av urter, naturmidler, naturlegemidler og næringsmidler kan ha alvorlige følger for pasienter som bruker legemidler. Spesielt utsatt er personer med nedsatt nyrefunksjon, noe som ikke er uvanlig hos eldre pasienter for eksempel. Det er derfor viktig å være observant på om pasientene bruker slike naturlegemidler, naturmidler, helsekostpreparater eller frukter. En åpen kommunikasjon om dette kan hjelpe til å styre unna potensielt farlige kombinasjoner for utsatte pasienter.

Fordypningslitteratur

1. Williamson EM. Drug interactions between herbal and prescription medicines. *Drug Saf* 2003; 26:1075–1092.
2. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61:2163–2175.
3. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002; 136:42–53.
4. Mattsson K, Nilsson I. Herbal preparations have both effects and side effects. Widespread usage dictates knowledge among physicians. *Läkartidningen* 2002; 99:5095–5097.

Har du kommentarer, reaksjoner eller spørsmål om artikkelen? Inspirerer den deg til å skrive noe selv? Ansvarlig redaktør for denne artikkelen har vært Anders Svensson. Kontakt ham på anders.svensson@bo.nhn.no

	Norsk navn Latinsk navn	Preparat	Bruksområde	Kliniske problemer	Virkningsmekanisme
	Tempeltre, Ginkgo <i>Ginkgo Biloba</i> (L)	Bio-Biloba (N-lm) Ginkgo Biloba (N-lm) Ginkgoba (N-lm) Ginkyp (N-lm) Seredrin (N-lm) Nycoplus Ginkgo Biloba (N-lm) Pharma Ginkgo Biloba (N-lm)	Hukommelsessvikt Demens Tinnitus Claudicatio intermittens Astma Antioksidant Radikal scavenger Platehemmende Minsker blodviskositeten	Subduralt hematom Økt blodtrykk (med tiazid) Økt blødningstendens Neurotoksisitet Interaksjon med warfarin	Hemmer; CYP1A2 CYP2C9 CYP2C19 Potensert GABAerg aktivitet
	Prikkperikum, Perikum, Johannesurt, (St John's wort) <i>Hypericum perforatum</i> (L)	Calmigen (N-lm) Hypericum (N-lm) Hyperforce Comp (N-lm) Hyperforce (N-lm) Libramin (N-lm) Movina (N-lm)	Mild/moderat depresjon Bronkitt Brannskår Gastritt Kreft Hemoroider Hypothyroidisme Insomnia Nyresykdommer	Serotonergt syndrom Fotosensitivisering Minsket konsentrasjon av; ciklosporin A warfarin antikonsepsjonspiller	Induserer CYP2C9 og P-gp in vivo Hemmer (in vitro); CYP2C9 CYP2C1 CYP3A4
	Ginseng <i>Panax ginseng</i> (H)	Gerimax Ginsana	Økt konsentrasjons evne Økt fysisk ytelse Antidepressiv Antoksidant	Interaksjon med; warfarin MAO-hemmere Forsinket magetømming Hypertensjon	
	Rød solhatt <i>Echinacea purpurea</i> (H)	Natura kosttilskudd Solhatt Echinagard (N-lm) Echinaforce Solaray Solhatt Vitaplex solhatt	Immunstimulerende Øvre luftveisinfeksjoner Lokal anaestetika Antiinflammatorisk effekt Antiviral effekt	Allergiske reaksjoner Astma Hudutslett Myalgi Hepatotoksisitet	Hemmer; CYP2C9 CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4 (tarm) Induserer; CYP3A4 (lever) Radikal scavenger
	Legevendelrot <i>Valeriana officinalis</i> (L)	Nycoplus Baldrian (N-lm) Sobal (N-lm) Sobal Forte (N-lm) Songha (N-lm) Relana (N-lm) Valerina (N-lm) Valerina Forte (N-lm)	Sedativt Beroligende	Potensierer antiepileptika Potensierer bezodiazepiner	Hemmer GABA nedbrytning
	Lakrisrot <i>Glycyrrhiza glabra</i> (H)	Revitonil Gastro Aktiv Solaray Lakrisrot Bronchosan (N-lm)	«Godis» Ekspektorans Gastritt	Økt plasma prednisolon konsentrasjon Hypertensjon Ødemer Pulmonære ødemer Kardiomyopati Pseudoaldosteronisme Hypokalemi Arrytmier Akutt nyresvikt	
	Ephedra-arter (Ma-Huang) <i>Ephedra</i> (L)		Oppkvikkende (efedrin)	Hypertensjon Cerebrovaskulære hendelser Arrytmier Akutt hjerteinfarkt	
	Rødgjærs ris, Fermentert rødt ris <i>Monascus purpureus</i>	HypoCol	Blodfett senkende	Rhabdomyolyse (sammen med ciklosporin A)	
	Danshen, Rødrotsalvie <i>Salvia miltiorrhiza</i> (L)	Nosweat (N-lm)	Bedre blodsirkulasjonen Antitranspiratorisk	Økt warfarin effekt Platedysfunksjon	
	Kinesisk kvann, Dong Quai <i>Angelica sinensis</i> (H)	Dong Quai Solaray Dong Quai	Menopauseplager Antitrombotisk Antiarytmika Antiaastmatika Analgetika	Økt warfarin effekt Økt blødningstendens	

TABELL 1. Et utvalg droger som inngår i helsekostpreparater, naturmidler og naturlegemidler i Norge. Bruksområde og virkningsmekanisme er listet uten å ha vurdert eventuell effekt for respektive tilstand. Rapporterte problemer er primært basert på kassuistikk rapporter i litteraturen. Produkter som er registrerte naturlegemidler i Norge er merket (N-lm). Drogene er merket i henhold til urtelisten; fritt solgt handelsvare (H), bare solgt på apotek (L), reseptpliktig – bare solgt på apotek (LR).