

Właściwości hipertensynogenne Lukrecji gładkiej – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Hypertensinogenic properties of Glycyrrhiza glabra – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska¹, Zuzanna Bakun², Konrad Januchta², Jan Kaczmarek², Aleksandra Loda², Anna Nowakowska², Joanna Sobek²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Studenckie Koło Naukowe Zakładu Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości uznanych za docelowe u osób z tą chorobą lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Wynika to z licznych obserwacji wskazujących, że skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego zmniejsza względne ryzyko zgonu i powikłań w układzie sercowo-naczyniowym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym często występuje wiele chorób współistniejących, wymagających zróżnicowanej farmakoterapii co powoduje znaczne ryzyko interakcji, w tym także z stosowanymi przez pacjenta ziołami. Składniki czynne Lukrecji gładkiej, wykazują właściwości hipertensynogenne, co w konsekwencji może zmniejszać skuteczność terapii hipotensyjnej. **Materiał i metody.** Przypadek 45 pacjentki z nadciśnieniem tętniczym leczonej skutecznie perindoprilem i indapamidem, u której stosowanie lukrecji gładkiej doprowadziło do wzrostu ciśnienia tętniczego. **Wyniki.** Objawy ustąpiły po zaprzestaniu przyjmowania Lukrecji gładkiej. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza właściwości hipertensynogenne Lukrecji gładkiej. (*Farm Współ* 2024; 17: 65-69) doi: 10.53139/FW.20241707

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, Lukrecja gładka

Summary

Introduction. Treatment of hypertension should lead to a reduction of blood pressure to the values considered target in people with this disease or, if it is not possible, to the values closest to them. It is due to numerous observations indicating that effective reduction of blood pressure reduces the relative risk of death and cardiovascular complications. Patients with hypertension often have many comorbidities that require diversified pharmacotherapy, which causes a significant risk of interactions, including the herbs used by the patient. The active ingredients of *Glycyrrhiza glabra* have hypertensinogenic properties, which may reduce antihypertensive therapy's effectiveness. **Material and methods.** A case of a 45-year-old patient with hypertension who was successfully treated with perindopril and indapamide, in whom the use of licorice smoothe led to an increase in blood pressure. **Results.** The symptoms disappeared after stopping taking *Glycyrrhiza glabra*. **Conclusions.** The described case confirms the hypertensinogenic properties of *Glycyrrhiza glabra*. (*Farm Współ* 2024; 17: 65-69) doi: 10.53139/FW.20241707

Keywords: hypertension, Glycyrrhiza glabra

Nadciśnienie tętnicze to najczęściej diagnozowana choroba układu sercowo-naczyniowego na świecie

– według WHO, dotyka 1,28 miliarda osób w wieku 30-79 lat (34% mężczyzn i 32% kobiet), z których

większość (dwie trzecie) mieszka w krajach o niskich i średnich dochodach. U osób młodszych (<50 lat) nadciśnienie tętnicze występuje częściej u mężczyzn, natomiast >65 lat wśród chorych przeważają kobiety. Szacuje się, że 46% dorosłych chorych na nadciśnienie nie jest świadomych swojej choroby. Mniej niż połowa dorosłych (42%) z nadciśnieniem tętniczym jest diagnozowana i leczona [1,2]. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2020 roku w Polsce na nadciśnienie tętnicze chorowało 9,94 mln dorosłych osób, najwięcej w wieku 55-74 lata [3].

Podstawowym celem terapii hipotensyjnej jest zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Leczenie tej choroby powinno prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości uznanych za docelowe u osób z nadciśnieniem tętniczym lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Wynika to z licznych obserwacji wskazujących, że skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego zmniejsza względne ryzyko zgonu (10-15%) i powikłań w układzie sercowo-naczyniowym (20%), a zwłaszcza udaru (35%), niewydolności serca (40%), a także opóźnia progresję choroby nerek. Korzyści te są podobne niezależnie od wyjściowego stopnia NT i ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wieku, płci i rasy [2].

Pomimo poznania patomechanizmów choroby oraz wprowadzenia nowoczesnych leków hipotensyjnych odsetek chorych skutecznie leczonych pozostaje niezadowalający.

W 2018 r. opublikowano dane z miesiąca pomiarów wartości ciśnienia tętniczego, które wykazały, że 33,4% pacjentów, u których zmierzono ciśnienie krwi, miało nadciśnienie: 59,5% z nich było świadomych swojej diagnozy, a 55,3% przyjmowało leki. Wśród leczonej grupy jedynie 60% osiągnęło docelową kontrolę ciśnienia tętniczego [4].

Jedną z częstszych przyczyn niepowodzenia w leczeniu hipotensyjnym jest brak współpracy ze strony pacjenta, polegający na nieprzestrzeganiu zaleceń zarówno zmiany stylu życia (tzw. leczenie niefarmakologiczne), jak i sposobu przyjmowania leków hipotensyjnych [5-7].

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym często występuje wiele chorób współistniejących, wymagających zróżnicowanej farmakoterapii co powoduje znaczne ryzyko interakcji lekowych [8]. Badanie Cartera i wsp. wykryło u 75% pacjentów stosujących terapię hipotensyjną interakcje z innymi równocześnie

stosowanymi lekami, z których 35% sklasyfikowanych zostało jako wysoce istotne klinicznie [9]. Interakcje między związkami aktywnymi występującymi w roślinach a lekami stają się istotnym problemem na co wpływają między innymi rozpowszechniane w mass mediach informacji o medycynie naturalnej i fitoterapii [10,11].

Lukrecja gładka zawierająca około 400 różnych związków chemicznych jest cennym surowcem zielarskim wykorzystywanym w przemyśle farmaceutycznym i spożywczym, stosowana jest także jako dodatek do kosmetyków. Surowcem leczniczym jest korzeń lukrecji (łac. *Radix Glycyrrhizae*) wraz z rozłogami, o barwie cytrynowo-żółtej i słodkim, lekko palącym smaku. Głównymi składnikami surowca są saponiny triterpenowe, a wśród nich kwas glicyryzynowy oraz jego sole potasowe i wapniowe zwane glicyryzyną (2,5-12%). W surowcu występują również flawonoidy, kumaryna, substancje gorzkie (3%), żywice (4%), fitosterole, asparagina, lipidy oraz śladowe ilości oleju eterycznego, związków lipidowych, kwasów organicznych, betainy, choliny, aminokwasów i soli mineralnych. Obecne w Lukrecji gładkiej związki wykazują szerokie i różnorodne spektrum działania leczniczego (np. przeciwwrzodowe, przeciwwirusowe, sekretolityczne, przeciwalergiczne, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, przeciwgrzybicze), ale także mogą przyczynić się do wystąpienia działań niepożądanych [12-14].

Opis przypadku

Pacjentka, 45-letnia, chorująca na od nadciśnienie tętnicze od roku, zgłosiła się do lekarza z powodu wzrostu wartości ciśnienia tętniczego badanego regularnie w warunkach domowych (wartości powyżej 140/90 mmHg). Chora do tej pory leczona była skutecznie perindopilem i indapamidem (mierzone wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mmHg). Pacjentka nie zgłaszała działań niepożądanych po stosowanych lekach hipotensyjnych oraz nie stosowała przewlekle innych leków. W trakcie infekcji, która wystąpiła miesiąc przed wizytą zaczęła stosować dwa razy dziennie preparat Lukrecji gładkiej (450 mg w kapsułce). Celem suplementacji było wykorzystanie reklamowanych właściwości Lukrecji – działania wykrztuśnego, przeciwbakteryjnego i immunosupresyjnego. Po około dwóch tygodniach przyjmowania preparatu Lukrecji gładkiej chora odnotowała podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. Po konsultacji wykluczając

inne przyczyny mogące działać hipertensyngennie, pacjentce zalecono odstawienie preparatu, co spowodowało poprawę kliniczną – spadek wartości ciśnienia tętniczego.

Dyskusja

Składnikiem lukrecji odpowiedzialnym za wzrost ciśnienia tętniczego jest kwas glicyryzynowy i jego glikon kwas glicyretynowy. Ten związek powstający w jelicie cienkim w wyniku hydrolitycznego rozkładu kwasu glicyryzynowego przez bakterie jest inhibitorem dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 2 (11 β -HSD2), działającym 200–1000-krotnie silniej niż kwas glicyryzynowy [15]. To izoforma dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej występuje w tkankach, które są związane z działaniem mineralokortykoidów: nerce, jelicie grubym, gruczołach ślinowych, łożysku [16]. Działając wyłącznie jako NAD-zależna, dehydrogenaza unieaktywia glukokortykoidy, zapobiegając aktywacji receptora mineralokortykoidowego (MR) co ma szczególne znaczenie w dystalnej części nefronu, która jest miejscem działania aldosteronu. Enzym ten utleniając kortyzol do kortyzonu, chroni tkanki z receptorami mineralokortykostroidowymi przed działaniem kortyzolu. Kortyzol (w przeciwieństwie do kortyzonu) wykazuje tak jak aldosteron zdolność aktywacji receptorów mineralokortykostroidowych [17]. Zablockowanie enzymu 11 β -HSD2 przez kwas glicyretynowy powoduje aktywacją receptorów MR przez kortyzol, z ominięciem kontroli przez układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Aldosteron uwalniany przez nadnercza pełni swoje funkcje w nerkach, pośrednicząc w wychwycie zwrotnym sodu (Na) i wody wraz z eliminacją potasu (K), zachowując w ten sposób równowagę kwasowo-zasadową. Sugeruje się także, że związki występujące w lukrecji wywołują nadciśnienie tętnicze poprzez zwiększenie napięcia tętniczego, poprawę reakcji skurczowej na hormony presyjne (poprzez aktywację układu endoteliny) i zmniejszenie syntezy śródbłonkowego tlenu azotu. Doświadczenia *in vivo* sugerują, że lukrecja zachowuje ośrodkowe działanie nadciśnieniowe niezależnie od hamowania 11 β -HSD2 [18–20]. Badania Leskinena i wsp. wykazały, że dzienne spożycie 290–370 mg lukrecji podwyższało zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie krwi po dwóch tygodniach jej stosowania. Ponadto autorzy odnotowali wzrost objętości płynu pozakomórkowego [21]. Hautaniemi i wsp. wykazali, że oprócz hipowolemii lukrecja zwiększała sztywność

dużych tętnic i opór naczyniowy [22]. Liniową zależność dawka-odpowiedź pomiędzy spożyciem lukrecji a podwyższonym ciśnieniem tętniczym po raz pierwszy zaproponowali Sigurjónsdóttir i wsp., którzy odkryli, że dzienne spożycie 75 mg kwasu glicyryzynowego (~50 g lukrecji) wystarczyło, aby spowodować znaczny wzrost skurczowego ciśnienia krwi w ciągu dwóch tygodni [23]. Penninkilampi i wsp. w metaanalizie 18 badań (337 pacjentów) zaobserwowali, że długotrwałe przyjmowanie produktu zawierającego kwas glicyryzynowy wywołuje istotny statystycznie wzrost średniego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, oraz statystycznie istotny spadek stężenia potasu i aldosteronu w osoczu oraz aktywności reninowej osocza. Autorzy wykazali istotną korelację pomiędzy dzienną dawką kwasu glicyryzynowego a ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym [24]. Wyniki 12-tygodniowego eksperymentu z udziałem 39 zdrowych ochotniczek van Gelderen i wsp. wykazały, że dzienne spożycie kwasu glicyryzynowego w dawce 2 mg/kg (co odpowiada 6 g lukrecji dla osoby o masie ciała 60 kg) nie podwyższa ciśnienia tętniczego [25]. Badania wskazują także, że wpływ lukrecji na wydzielanie aldosteronu różni się w zależności od płci, niezależnie od poziomu ciśnienia krwi; kobiety wydają się być bardziej podatne na spożycie lukrecji [26]. Możliwym wyjaśnieniem tej różnicy między płciami jest wiele efektów hormonalnych (estrogennych i antyandrogennych), jakie wykazuje lukrecja, oprócz jej aktywności poprzez MR. Na przykład, na zmiany w metabolizmie wapnia, które zaobserwowano u zdrowych kobiet w odpowiedzi na lukrecję, prawdopodobnie wpływa kilka innych składników korzenia, takich jak glabrydyna, która wykazuje działanie estrogenopodobne [26]. Bardzo rzadkie i kontrowersyjne są informacje na temat związku spożywania lukrecji z rozwojem nadciśnienia płucnego. Ruszymah i wsp. zasugerowali możliwy udział lukrecji w powstawaniu nadciśnienia płucnego po tym, jak zaobserwowali wzrost ciśnienia w prawym przedsionku i pogrubienie naczyń płucnych u szczurów po podaniu kwasu glicyryzynowego [27]. Natomiast Yang i wsp. opisali osłabienie progresji nadciśnienia płucnego i przebudowy naczyń płucnych przez glicyryzynę w szczurzym modelu nadciśnienia płucnego [28].

Przyjmowanie lukrecji może doprowadzać do hipokaliemii a w konsekwencji do powikłań sercowo-naczyniowych jakimi są zaburzenia rytmu serca [29]. Niższe stężenia potasu w organizmie może powodować wydłużenie odstępu QT, co jest ściśle powiązane

z komorowymi zaburzeniami rytmu i tachykardią [30]. Opisano pacjentów stosujących preparaty lukrecji, u których doszło do zatrzymania krążenia, po którym nastąpił powrót do zdrowia [31-33]. Konik i wsp. opisał przypadek skurczu tętnic wieńcowych wywołany lukrecją [34].

Lukrecja może wchodzić w interakcję z lekami stosowanymi w terapii nadciśnienia – inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę. Niektóre związki lukrecji, w tym glabrydyna i kwasu glicyryzynowego mogą wywoływać interakcje z innymi lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP3A4. Badania na zwierzętach i ludziach wykazały, że glicyryzyna ma działanie indukcyjne na CYP3A4. Obecne w Lukrecji związki mogą hamować glikoproteinę P [35].

Podsumowanie

Lukrecja gładka zawierająca około 400 różnych składników chemicznych jest cennym surowcem zielarskim wykorzystywanym w przemyśle farmaceutycznym i spożywczym. Zawarte w niej związki wykazują szerokie i różnorodne spektrum działania leczniczego. Składniki czynne Lukrecji gładkiej, wyka-

zują jednak także właściwości hipertensynogenne, co w konsekwencji może zmniejszać skuteczność terapii hipotensyjnej lub podwyższać ciśnienie tętnicze u zdrowych osób. Stosowanie preparatów ziołowych powinno uwzględniać wiedzę o ich potencjalnych działaniach niepożądanych i interakcjach. Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia działania niepożądanego lukrecji, którym jest wzrost ciśnienia tętniczego, co może być niekorzystne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Marii Magdaleny 14; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (dostęp 30.03.2024).
2. <https://kardiologia.mp.pl/wytyczne/inne-wytyczne/328088,postepowanie-w-nadcisnieniu-tetniczym-podsumowanie-wytycznych-european-society-of-hypertension-2023> (dostęp 30.03.2024).
3. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-nfz-nadcisnienie-tetnicze,7352.html> (dostęp 30.03.2024).
4. Beaney T, Burrell LM, Castillo RR, et al. May Measurement Month 2018: a pragmatic global screening campaign to raise awareness of blood pressure by the International Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 2019;40:2006-17.
5. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, et al. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Front Pharmacol*. 2017;8:100.
6. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-22/how-to-improve-compliance-to-hypertension-treatment> (dostęp 30.03.2024).
7. Dimmitt SB, Stampfer HG, Martin JH, et al. Efficacy and toxicity of antihypertensive pharmacotherapy relative to effective dose 50. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(10):2218-27.
8. Fravel MA, Ernst M. Drug Interactions with Antihypertensives. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(3):14.
9. Carter BL, Lund BC, Hayase N, et al. A longitudinal analysis of antihypertensive drug interactions in a Medicaid population. *Am J Hypertens*. 2004;17(5 Pt 1):421-7.
10. Stefańska N, Wiczyńska J, Pawliczak R. Szkodliwość działania preparatów roślinnych. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2023;10,2:122-9.
11. Woron J. Niekorzystne interakcje leków oraz leków i suplementów diety jako przyczyna hospitalizacji pacjentów – o czym warto pamiętać. 2018 <https://podyplomie.pl/stanynaglepodyplomie/30330,niekorzystne-interakcje-lekow-oraz-lekow-i-suplementow-diety-jako-przyczyna-hospitalizacji-pacjentow> (dostęp 30.03.2024).
12. Pastorino G, Cornara L, Soares S, et al. Licorice (Glycyrrhiza glabra): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res*. 2018;32(12):2323-39.
13. Yang R, Wang LQ, Yuan BC, Liu Y. The Pharmacological Activities of Licorice. *Planta Med* 2015;81(18):1654-69.
14. Kucharska-Ambrożej K. Aktualny stan wiedzy na temat chemizmu i aktywności biologicznej lukrecji gładkiej Glycyrrhiza glabra L. *Post Fitoter*. 2017;18(2):158-64.

15. Kwon YJ, Son DH, Chung TH, et al. Lee YJ. A Review of the Pharmacological Efficacy and Safety of Licorice Root from Corroborative Clinical Trial Findings. *J Med Food*. 2020 ;23(1):12-20.
16. Zhou C, Ye F, Wu H, et al. Recent advances in the study of 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2)Inhibitors. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017;52:47-53.
17. Ferrari P. The role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802(12):1178-87.
18. Ceccuzzi G, Rapino A, Perna B, et al. Licorice Toxicity: A Comprehensive Narrative Review. *Nutrients*. 2023;15(18):3866.
19. Deutch MR, Grimm D, Wehland M, et al. Effects of Licorice on the Cardiovascular System. *Foods*. 2019;8(10):495.
20. El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, et al. Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, and Pharmacological and Toxicological Activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules*. 2020;10(3):352.
21. Leskinen MH, Hautaniemi EJ, Tahvanainen AM, et al. Daily licorice consumption for two weeks increases augmentation index and central systolic and diastolic blood pressure. *PLoS One*. 2014;9(8):e105607.
22. Hautaniemi EJ, Tahvanainen AM, Koskela JK, et al, Voluntary licorice ingestion increases blood pressure via increased volume load, elevated peripheral arterial resistance, and decreased aortic compliance. *Sci Rep*. 2017;7:10947.
23. Sigurjónsdóttir HÁ, Franzson L, Manhem K, et al. Licorice-induced rise in blood pressure: A linear dose-response relationship. *J Hum Hypertens*. 2001;15:549-52.
24. Penninkilampi R, Eslick EM, Eslick GD. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2017;31:699-707.
25. Van Gelderen CE, Bijlsma JA, van Dokkum W, et al. Glycyrrhizic acid: The assessment of a no effect level. *Hum Exp Toxicol*. 2000;19:434-9.
26. Mattarello MJ, Benedini S, Fiore C, et al. Effect of licorice on PTH levels in healthy women. *Steroids*. 2006;71:403-8.
27. Ruszymah BH, Nabishah BM, Aminuddin S, et al. Effects of glycyrrhizic acid on right atrial pressure and pulmonary vasculature in rats. *Clin Exp Hypertens*. 1995;17:575-91.
28. Yang P, Kim D, Lee YJ, et al. Glycyrrhizin, inhibitor of high mobility group box-1, attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and vascular remodeling in rats. *Respir Res*. 2014;15:148.
29. Bockser D, Breithardt G. Induction of arrhythmia by licorice abuse. *Z Kardiol*. 1991;80:389-91.
30. Eriksson JW, Carlberg B, Hillorn V. Life-threatening ventricular tachycardia due to licorice-induced hypokalaemia. *J Intern Med*. 1999;245:307-10.
31. Bannister B, Ginsburg R, Shneerson J. Cardiac arrest due to licorice induced hypokalaemia. *BMJ*. 1977;2:738-9.
32. Crean AM, Abdel-Rahman SE, Greenwood JP. A sweet tooth as the root cause of cardiac arrest. *Can J Cardiol*. 2009;25:e357-8.
33. Campana A, Manzo M, Brigante M, et al. An unusual cause of cardiac arrest. *Ital Heart J Suppl*. 2003;4:510-3.
34. Konik E, Kurtz EG, Sam F, et al. Coronary artery spasm, hypertension, hypokalemia and licorice. *J Clin Case Rep*. 2012;2:143.
35. Deutch MR, Grimm D, Wehland M, et al. Bioactive Candy: Effects of Licorice on the Cardiovascular System. *Foods*. 2019;8(10):495.