

INTERAKCJE LEKÓW Z ZIOŁOWYMI SUPLEMENTAMI DIETY

Przemysław Danek (Kraków)

Streszczenie

Preparaty roślinne od wieków używane były w medycynie naturalnej. Często stosuje się je bez ograniczeń, wierząc, że są skuteczne i bezpieczne, a ich stosowanie nie przyniesie żadnych efektów ubocznych. Nie brano pod uwagę bowiem stosowania innych preparatów, leków czy substancji oraz ich wzajemnych oddziaływań na siebie. Wzajemne oddziaływania pomiędzy lekami a suplementami diety mogą zachodzić na różnych poziomach. Najczęściej składniki suplementów diety wpływają na wchłanianie, wydalanie oraz metabolizm leków, ale również może dochodzić do synergicznych (sumowania) interakcji między nimi. Może wystąpić wiele działań niepożądanych związanych z jednoczesnym przyjmowaniem suplementów i produktów leczniczych. Wspomniane możliwe interakcje farmakokinetyczne stanowią jeden z ważnych problemów współczesnej farmakoterapii.

Abstract

Herbs have been used in natural medicine for centuries. They were often used without restrictions, believing that they are effective and safe, and their use will not bring any side effects. The used of other preparations, drugs or substances and their interactions were not considered. Interactions between drugs and dietary supplements can occur at different levels. Most often, the components of dietary supplements affect the absorption, excretion and metabolism of drugs, but there may also be synergistic (additive) interactions between them. There may be many side effects associated with the simultaneous intake of supplements and medicinal products. These possible pharmacokinetic interactions were one of the important problems of modern pharmacotherapy.

Suplementy diety

Wraz z rosnącym tempem codziennego życia ludzie poszukują produktów, które przy niskim wysiłku zapewniają poczucie pozorowanej dbałości o zdrowie. Suplementy diety, bo o nich mowa, przeznaczone są do uzupełniania prawidłowej diety oraz regulacji funkcjonowania organizmu, często jednak są uważane jako leki na wszystko. Pojęcie suplementu diety może brzmieć fachowo w sensie medycznym, natomiast zgodnie z prawem suplementy diety są żywnością [22]. Istnieje wiele suplementów diety, które są zaliczane do środków spożywczych mających na celu wspomaganie organizmu w prawidłowym funkcjonowaniu, dostarczaniu niezbędnych mikro i makroelementów, witamin, składników mineralnych, aminokwasów, kwasów tłuszczowych czy błonnika. Preparaty z tej grupy żywności są dostępne bez recepty, zazwyczaj są tańsze niż leki, przez co dostęp do nich jest praktycznie nieograniczony, mogą zawierać jeden lub kilka różnych składników, w zróżnicowanych dawkach i formach. Coraz więcej jest na rynku

produktów, których skład, wygląd oraz przeznaczenie mogą sugerować, że stanowią one odpowiedniki lub, co gorsze, mogą zastępować lek. Substancje te mogą w pewnym stopniu działać na organizm, jednak nie leczą ani nie zapobiegają chorobom. Produkty te mogą w niekorzystny sposób wpływać na efekty stosowanych leków lub innych suplementów. W przypadku stosowania kilku suplementów diety i leków o zbliżonym składzie, mechanizmie działania czy efekcie fizjologicznym, może dojść do wielu działań niepożądanych, w tym do interakcji pomiędzy stosowanymi lekami a przyjmowanymi suplementami diety, które mogą prowadzić do wielu groźnych powikłań [2,18]. Ziołowe suplementy diety mogą zawierać w swoim składzie nawet kilka odrębnych substancji aktywnych farmakologicznie, a więc będących odrębnymi substancjami leczniczymi. Preparaty takie mogą zawierać takie substancje jak: flawonoidy, furanokumaryny, alkaloidy, terpeny, glikozydy, antocjanykatechiny, saponiny i wiele innych. Związki te są aktywne biologicznie, mogą konkurować z określoną substancją lub lekiem o miejsce wiązania

z receptorem, często zmieniając efekt jego działania [15,25].

Interakcje pomiędzy lekami

O interakcji pomiędzy lekami a suplementami lub też innymi substancjami mówimy wtedy, gdy dana substancja lub lek zmienia właściwości, siłę oraz czas działania leku już stosowanego u pacjenta. Skutek działania obu jednocześnie stosowanych leków jest jakościowo inny, niż w przypadku stosowania każdego z osobna. Zmieniony czas działania oznacza, że efekt działania leku, który został dołączony do leczenia może być dłuższy lub krótszy niż wynikałoby z dawki przyjętej przez pacjenta. Natomiast o zmniejszonej sile działania mówimy wtedy, gdy sposób działania leku dołączonego do leczenia jest taki, jaki wynika z jego przeznaczenia, jednak modyfikacji ulega siła jego działania, może być mniejsza lub większa, niż wynikałaby z przyjętej dawki [18].

Obserwowana zmiana aktywności farmakologicznej wielu leków pod wpływem działania substancji zawartych w suplementach diety może być wynikiem zarówno interakcji farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych. Interakcje w fazie farmakokinetycznej zachodzą podczas przechodzenia leku przez organizm, na etapie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Mogą one prowadzić do istotnych zmian stężeń substancji leczniczych we krwi oraz wokół receptora. Z kolei interakcje w fazie farmakodynamicznej polegają na synergistycznym lub antagonistycznym działaniu suplementów i leków na ten sam receptor lub proces biologiczny, w wyniku czego zmienia się siła działania substancji leczniczych, a tym samym zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia efektów ubocznych [18]. Spośród interakcji farmakokinetycznych między suplementami diety a lekami największe znaczenie ma indukcja bądź inhibicja enzymów, biorących udział w procesie biotransformacji substancji leczniczych zaburzająca metabolizm leków w wątrobie, nerkach oraz innych narządach, odpowiedzialnych za proces ich detoksykacji w organizmie. Stymulacja enzymatyczna z reguły wiąże się ze skróceniem i osłabieniem siły działania substancji leczniczych w wyniku przyspieszenia ich przemiany do nieczynnych farmakologicznie produktów. Inhibicja natomiast może skutkować wzrostem stężenia leków w organizmie, ich kumulacją, przedłużeniem ich działania i większym ryzykiem wystąpienia objawów toksycznych. Interakcje farmakokinetyczne mają miejsce również na drodze regulacji aktywności białka oporności wielolekowej – glikoproteiny P (P-Gp), białka odpowiedzialnego

za transport substancji egzogennych (obcych dla organizmu) z jelita do przewodu żółciowego i kanałków nerkowych oraz z krwioobiegu poprzez komórki śródbłonna naczyń włosowatych, tworzących barierę krew–mózg, do mózgu. Białko to odgrywa ważną rolę w procesie wchłaniania jelitowego i dystrybucji w ośrodkowym układzie nerwowym oraz wydalaniu leków [15,17]. Opisane powyżej interakcje są szczególnie niebezpieczne w przypadku środków leczniczych o małym współczynniku terapeutycznym (leki o małym współczynniku terapeutycznym mają wąski zakres terapeutyczny, co przekłada się na mniejsze bezpieczeństwo ich stosowania) lub gdy istnieje ścisła zależność między stężeniem leku a efektem farmakologicznym. Mają one także duże znaczenie u pacjentów obciążonych chorobami wpływającymi na wydolność narządów biorących udział w metabolizmie substancji leczniczych (niewydolność nerek, schorzenia wątroby) [15,18]. Często obserwowaną sytuacją jest jednoczesne łączenie leków przeciwdepresyjnych z lekami przeciwpsychotycznymi czy przeciwlękowymi, które mogą sumować swoje działanie serotoninerгіczne (oddziaływać wspólnie na receptory dla serotoniny, powodując nagromadzenie w organizmie zbyt dużej ilości tego neuroprzekaźnika), czego konsekwencją może być wystąpienie zespołu serotoninowego. Zespół ten jest kombinacją objawów psychopatologicznych (niepokój, pobudzenie, euforia, halucynacje, zaburzenia świadomości), nerwowo-mięśniowych (drżenie mięśniowe, oczopląs, wzmożone napięcie mięśniowe) i wegetatywnych (nudności, biegunka, dreszcze, gorączka, nadmierna potliwość). Obraz tego zjawiska może mieć postać umiarkowaną oraz ciężką, zagrażającą życiu. W ciężkich przypadkach obserwować można drgawki, hipertermię, rozwinąć się może stan padaczkowy, zapaść krążeniowa, ostra niewydolność nerek czy niewydolność oddechowa, co może doprowadzić do śmierci [25].

Metabolizm leków – Cytochrom P450

Metabolizm leków, zwany inaczej biotransformacją, polega na przekształceniu związków lipofilnych (słabo rozpuszczalnych), które charakteryzują się zazwyczaj utrudnioną eliminacją (wydalaniem) i tendencją do kumulacji w podwójnych błonach fosfolipidowych i tkance tłuszczowej w związki często hydrofilne (łatwo rozpuszczalne), które mogą zostać w łatwy sposób usunięte z organizmu. Większość metabolizowanych leków jest przekształcana do nieaktywnych substancji, pozostałe do aktywnych metabolitów, które zdolne są wywoływać określony efekt farmakologiczny [17].

Największą i najistotniejszą w metabolizmie leków grupę enzymów tworzy nadrodzina cytochromu P450 (CYP). Enzymy te uczestniczą w reakcjach pierwszej fazy metabolizmu leków, obejmujące oksydacje, hydrolizę i redukcję. Charakteryzują się specyfycznością substratową i tkankową, co wiąże się z występowaniem licznych izoform cytochromu P450 o różnej kompetencji katalitycznej i dystrybucji w poszczególnych organach. Enzymy te stanowią nadrodzinę monooksygenaz. Cytochromy P450 należą do białek hemowych i występują we wszystkich organizmach żywych, począwszy od bakterii, poprzez grzyby i rośliny, do zwierząt i ludzi. Obecne są we wszyst-

kach, takich jak mózg, płuca i nerki. Są one zdolne do utleniania ogromnej liczby związków chemicznych o bardzo zróżnicowanej budowie, zarówno endo- i egzogennych, biorąc udział w ich metabolizmie [24].

Izoenzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 CYP2D6 i CYP3A4 uczestniczą w metabolizmie oksydacyjnym prawie 90% leków dostępnych na rynku farmaceutycznym (Tab. 1). W organizmie większość stosowanych leków ulega przemianom metabolicznym, dzięki czemu leki mogą modulować aktywności enzymów CYP, indukując je bądź hamując. Indukcja związana jest ze zwiększoną produkcją enzymu, a w konsekwencji z bardziej inten-

Tab.1. Leki podzielone na substraty, induktory i inhibitory poszczególnych izoenzymów CYP, co pozwala na przewidzenie interakcji lekowych na poziomie CYP [5, zmodyfikowane przez autora].

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Substraty	Amitryptylina Naprosken Olanzapina Fluwoksamina Imipramina Klozapina Klomipramina Teofilina Kofeina Riluzol Haloperidol	Ibuprofen Tamoksyfen Warfaryna Fenobarbital Amitryptylina	Diazepam Cyklofosfamid Progesteron Omeprazol Citalopram Imipramina	Kodeina Klozapina Propranolol Imipramina Fluoksetyna Aripiprazol Wenlafaksyna Amfetamina Chloropromazyna Haloperidol Tiorydazyna Dekstrometrofan Fenacetyna Imipramina Timolol	Alprazolam Diazepam Werapamil Estradiol Hydrokortyzon Progesteron Buspiron Pimozyd Kwetiapina Risperidon Ziprasidon Tamoksol Floksetyna
Induktory	Brokuły Brukselka Tytoń Omeprazol Beta-Naftoflawon Insulina	Sekobarbital Rifampicyna	Rifampicyna Karbamazepina Prednizon	Brak indukcji	Karbamazepina Rifampicyna Rytonawir Fenobarbital Deksometazon Glikokortykoidy Fenytoina izoniazyd
Inhibitory	Fluwoksamina Interferon Cymetydyna Metoksalen Tiklopidyna	Fenofibrat Fluwoksamina Izoniazyd Sulfomeksazon Lowastatyna Teniopozyd Amiodaron	Omeprazol Pantoprazol Cymetydyna Fluoksetyna Fluwoksamina Ketokonazol Modafinil	Bupropion Fluoksetyna Paroksetyna Chloropromazyna Klomipramina Doksepina Metadon Perfenazyna Chinidyna Ritonawir	Nefazodon Fluwoksamina Ketokonazol Sok grejpsfrutowy Ritonawir Erytromycyna Cymetydyna

kich typach komórek ssaków, za wyjątkiem dojrzających erytrocytów. Największe stężenie izoenzymów CYP450 stwierdza się w wątrobie i w jelicie cienkim, lecz zostały zidentyfikowane również w innych tkan-

synym utlenianiem tej samej (autoindukcja) bądź innej substancji, co skutkuje przyspieszeniem eliminacji leku, powodując obniżenie efektu terapeutycznego. Inhibicja jest zazwyczaj efektem konkurencji między

dwoma substancjami metabolizowanymi przez jedną izoformę cytochromu i może prowadzić do wzrostu stężenia leku i jego akumulacji w organizmie. Z tego powodu badanie metabolizmu leków, aktywności i ekspresji enzymów metabolizujących leki oraz możliwe indukcje lub inhibicje białek cytochromu P450 przez leki odgrywają istotną rolę w określeniu sposobu ich zastosowania terapeutycznego [19].

Interakcje pomiędzy preparatami roślinnymi a lekami – w szczególności psychotropowymi

Problem interakcji nabiera szczególnego znaczenia w dobie narastania popularności roślinnych suplementów diety i ich łącznego przyjmowania z lekami syntetycznymi ze względu na to, iż preparaty roślinne zawierają kompleks związków farmakologicznie aktywnych, które mogą modulować aktywność enzymów cytochromu P450, odpowiedzialnych głównie za metabolizm leków, będących ich substratami. Indukcja bądź inhibicja tych izoform CYP450 może mieć potencjalny wpływ na toksyczność i skuteczność stosowanych leków syntetycznych, a tym samym może powodować istotne klinicznie konsekwencje. W związku z czym badania w tym zakresie są niezmiernie ważne, a ich celem jest lepsze zrozumienie mechanizmów interakcji pomiędzy preparatami roślinnymi a lekami syntetycznymi.

Dziurawiec zwyczajny

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*; zwany również zieleń świętojańskim lub świętego Jana, Ryc. 1) jest składnikiem wielu naturalnych leków ziołowych i suplementów diety zawierających wyciąg z tej rośliny. Ziele dziurawca jest jednym z najpopularniejszych i najczęściej używanych ziół o wszechstronnym działaniu. Stosowane jest w medycynie naturalnej do leczenia schorzeń żołądka i dróg żółciowych, kamicy moczowej, bielactwa, a także jako środek łagodzący objawy depresji, łagodnych stanów lękowych czy bezsenności [1]. Do związków odpowiedzialnych za efekt terapeutyczny ekstraktów z dziurawca można zaliczyć hiperycynę, glikozydy, hiperozydy, rutynę, kwercetynę, garbniki oraz hiperforynę. Ponadto dziurawiec zawiera olejki eteryczne, żywice, kwasy organiczne, pektyny, cholinę, sole mineralne, cukry, witaminę A i witaminę C [6]. Liczne badania farmakologiczne potwierdzają, że związki aktywne dziurawca wywierają głównie wpływ na komórki nerwowe, jak również na enzymy biorące udział w metabolizmie neurotransmiterów [4]. Duża liczba interakcji występujących podczas stosowania

preparatów zawierających w swoim składzie ziele dziurawca a lekami psychotropowymi wynika z pobudzenia aktywności izoenzymów cytochromu P450, w szczególności CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 oraz CYP3A4 [20]. Substancje czynne, głównie hype-



Ryc. 1. Pokrój dziurawca zwyczajnego *Hypericum perforatum*. https://pl.wikipedia.org/wiki/Dziurawiec_zwyczajny

rycyna, mogą oddziaływać również na aktywność P-glikoproteiny – białka zaangażowanego w transport leku w komórce. Pobudzenie tego białka może prowadzić do wzrostu oporności lekowej oraz zmniejszenie wchłaniania leków, których transport odbywa się przy udziale tego białka [23]. Podawanie wyciągu z dziurawca może generować interakcje farmakologiczne, których mechanizm nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Wśród interakcji farmakologicznych w fazie farmakodynamicznej wskazuje się na ryzyko rozwoju zespołu serotoninowego przy jednoczesnym podawaniu wyciągów z dziurawca wraz z selektywnymi syntetycznymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoninu (paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna). Dziurawiec zwyczajny jest inhibitorem wychwytu neuroprzekaźników: serotoninu, dopaminy i noradrenaliny, które odpowiadają za stabilizację nastroju. Efekt ten związany jest także z hamowaniem monoaminoooksydazy A, enzymu zaangażowanego

w metabolizm neuroprzekaźników monoaminowych [11]. Hamuje również aktywność b-hydroksylazy dopaminy, a także hamuje efekt działania kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), prawdopodobnie poprzez wpływ na kanały jonowe [1,4]. Wykazano również, że substancje zawarte w dziurawcu należą do ligandów aktywujących jądrowy receptor X dla pregnanu. Receptory X dla pregnanu odpowiadają za transkrypcję genów odpowiedzialnych za syntezę enzymów fazy I oraz II metabolizmu leków, dzięki czemu zwiększony zostaje metabolizm i eliminacja leków. Zawarta w dziurawcu hyperycyna zwiększa wrażliwość na światło słoneczne, należy więc być ostrożnym w stosowaniu go latem, przy dużym nasłonecznieniu. Nie należy stosować równocześnie suplementacji zawierającej ziele dziurawca z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierscienowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami psychotycznymi czy przeciwłkowymi, które są substratami dla enzymów CYP. Skutkiem takich połączeń jest możliwość wystąpienia zespołu serotoninowego [20]. Istotne klinicznie są ujemne interakcje z lekami nasercowymi i doustnymi lekami arytmicznymi. Wyciąg z dziurawca może zmniejszać skuteczność niektórych leków (metabolizowanych przy udziale CYP, Tab. 1), obniżając ich stężenie terapeutyczne w osoczu. Dotyczy to między innymi antybiotyków, antykoagulantów, takich jak warfaryna, cyklosporyna, niektórych doustnych preparatów antykoncepcyjnych, dekstrometofanu, teofiliny, amitryptyliny oraz digoksyny [4,11].

Kozłek lekarski

W lecznictwie ludowym kozłek lekarski (*Valeriana officinalis*, Ryc. 2) znany jest od dawna jako uniwersalny środek o właściwościach sedatywnych. Preparaty na bazie tego surowca wykazują działanie uspakajające oraz rozkurczające i stosowane są głównie w hysterii i padaczce. Znajdują także zastosowanie w leczeniu dolegliwości przewodu pokarmowego, nudności, chorób układu moczowego, w stanach nadmiernej pobudliwości i agresji, ułatwiają zasypianie oraz stosowane są w nerwicach. Głównymi substancjami biologicznie czynnymi tej rośliny to irydoidy estrowe – waltrat, izowaltrat, acetylowaltrat i ester kwasu monowalerianowego [27]. Przeprowadzone badania wykazały, że związki biologicznie aktywne, głównie frakcja olejku eterycznego oraz standaryzowane ekstrakty, posiadają kilka punktów farmakologicznego uchwytu i stanowią strategię badawczą w ocenie interakcji pomiędzy ekstraktami z kozłka lekarskiego a lekami syntetycznymi, ze zwróce-

niem szczególnej uwagi na mechanizmy receptorowe i pozareceptorowe, które są zaangażowane w aktywność związków czynnych korzeni *Valeriana officinalis*. Mechanizm działania kozłka lekarskiego jest



Ryc. 2. Pokrój kozłka lekarskiego *Valeriana officinalis*. https://pl.wikipedia.org/wiki/Kozłek_lekarski

związany między innymi z hamowaniem wychwytu zwrotnego kwasu γ -aminomasłowego (GABA) i stymulowaniem uwalniania GABA z zakończeń nerwowych. Poza tym wyizolowany kwas walerenowy zapobiega enzymatycznej degradacji GABA. Wzrost stężenia GABA powoduje otwarcie kanałów jonowych w błonie komórek nerwowych i zwiększony przepływ jonów do wnętrza komórki, dzięki czemu zmniejsza się pobudliwość neuronów i hamowane są odpowiedzi na bodźce [16]. Właściwości sedatywne, ułatwiające zasypianie i przeciwłkowe są efektem działania różnych związków, w szczególności flawonoidu linarynowego, hesperdiny oraz kwasu chlorgenowego. Istnieją sugestie, iż preparaty z kozłka lekarskiego mogą modulować aktywność izoform CYP450, w szczególności CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C19 [7]. Walepotriaty, substancje czynne tej rośliny, mają powinowactwo do receptorów benzodiazepinowych w mózgu, co tłumaczy działanie uspokajające i anksjolityczne. Dlatego jednoczesne stosowanie preparatów z tej rośliny z lekami przeciwdrgawkowymi i uspokajającymi (np. barbiturany) powoduje wzmocnienie działania tych leków, czyli nasilenie działania uspokajającego oraz możliwość wystąpienia efektów ubocznych tych leków [13]. Wyciąg z kozłka lekarskiego może wzmacniać działanie leków przeciwdepresyjnych (fluoksetyny, kłomipraminy, amitryptyliny), przeciwłkowych (diazepam, buspiron), neuroleptycznych (haloperidol),

leków przeciwbólowych (fentanyl) oraz β -blokerów, a także zwiększać ryzyko działań niepożądanych, takich jak zaparcia, osłabienie, nudności, wymioty, przyrost masy ciała i wiele innych [3].

Żeń szeń

Żeń-szeń (*Panax ginseng*, Ryc. 3) jest najbardziej popularną rośliną leczniczą w Azji, poprawiającą funkcje fizjologiczne w sytuacjach stresowych. Korzeń żeń-szenia (*Radix Ginseng*) stosowany jest jako



Ryc 3. Zdjęcie przedstawiające korzenie Żeń-szenia *Panax ginseng*. <https://pl.wikipedia.org/wiki/Żeń-szeń>

środek tonizujący, wzmacniający w stanach osłabienia, rekonwalescencji, zmniejszonej wydajności, osłabienia koncentracji. Jednocześnie działa jako silny antyoksydant, chroniąc organizm przed działaniem wolnych rodników, które przyspieszają proces starzenia. Wykazuje aktywność przeciwnowotworową poprzez działanie antyproliferacyjne względem różnego rodzaju komórek nowotworowych. Uczestniczy także w normalizacji gospodarki lipidowej, obniżając stężenie frakcji cholesterolu LDL i trójglicerydów, a podwyższając stężenie frakcji HDL. Korzystnie wpływa na funkcje poznawcze, poprawia sprawność seksualną, a także wpływa na układ immunologiczny i obniża poziom glukozy we krwi [8]. Aktywność farmakologiczna preparatów na bazie żeń-szenia związana jest głównie z obecnością triterpenowych saponin zwanych ginsenozydami, związków acetylenowych oraz peptydoglikanów, które mogą mieć wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Działanie to związane jest z nieodwracalnym hamowaniem agregacji płytek poprzez nasilenie działania leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych, zwiększając ryzyko krwawień [21]. Preparaty na bazie tej rośliny mogą wchodzić w potencjalne interakcje z lekami przeciwcukrzycowymi (metforminy, akarbozy) oraz z insuliną, powodując wzmocnienie ich efektu hipoglikemicznego. Żeń-szeń wykazuje szczególnie wpływ na leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki oraz na inhibitory monoaminooksydazy, nasilając ich dzia-

łanie, co może przyczynić się do wzrostu stymulacji psychoaktywnej, wystąpienia syndromu serotoninowego, a także wystąpienia objawów grypopodobnych (ból głowy, dreszcze, bezsenność) [8]. Istnieje ryzyko zmiany aktywności enzymów cytochromu P450. Ekstrakty z tej rośliny mogą obniżać aktywność CYP1A1/2, CYP1B1, CYP2E1 oraz CYP3A4, a co za tym idzie mogą uczestniczyć w istotnych klinicznie interakcjach z lekami metabolizowanymi przez te enzymy (Tab.1). Ponadto ginsenozydy mogą w wysokich stężeniach hamować aktywność P-glikoproteiny. *Panax ginseng* może nasilać działanie psychostymulantów ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takich jak kofeina, amfetamina czy sybutramina, potęgując efekty pobudzenia [5,21].

Miłorząb dwukłapowy

Preparaty z miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba*, Ryc. 4) należą do najlepiej sprzedających się produktów roślinnych. Zastosowanie znajdują głównie w poprawianiu funkcji pamięciowych, w niewydolności krążenia mózgowego oraz różnego rodzaju demencjach czy otępieniach. Związkami o najwięk-



Ryc. 4. Zdjęcie przedstawiające liście miłorzębu dwukłapowego *Ginkgo biloba*. https://pl.wikipedia.org/wiki/Miłorząb_dwukłapowy

szym znaczeniu pod względem terapeutycznym są: terpenoidy (ginkgolidy, bilobalid), flawonoidy, pochodne kwercetyny i kemferolu oraz biflawonoidy (bilobetyna, amnetoflawon, ginkgetyna). Ekstrakty z tej rośliny wpływają na biotransformację leków poprzez wpływ na aktywność enzymów cytochromu P450 [14]. Frakcja terpenoidowa ekstraktu z miłorzębu hamuje CYP2C9, natomiast flawonoidy zmniejszają aktywność CYP2C9, CYP1A2, CYP2E1 oraz CYP3A4. Substancje zawarte w tej roślinie wpływają również na aktywność glikoproteiny P [10]. Stosowanie preparatów z miłorzębu nasila działanie leków przeciwplatekcyjnych (kwas acetylosalicylowy, tykagrelor, cylostazol) oraz leków przeciwzakrzepowych

(warfaryna, cylostazol, rywaroksyban), a także heparyny [10,15]. Należy zwrócić szczególną uwagę przy jednoczesnym stosowaniu diuretyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ibuprofen, diklofenak) oraz leków przeciwdepresyjnych (trazodon, fenlezyna), gdyż zwiększa to ryzyko działań niepożądanych tych leków. Inne działania niepożądane mogą wystąpić przy łącznym stosowaniu miłorzębu z antagonistami kanałów wapniowych (felodypina, diltiazem) oraz substratami dla P-glikoproteiny [26].

Jeżówka purpurowa

Preparaty na bazie jeżówki purpurowej (*Echinacea purpurea*, Ryc. 5) należą do najczęściej stosowanych w fitoterapii w przypadku chorób infekcyjnych, czyli w leczeniu przeziębienia, grypy, kaszlu, zapalenia oskrzeli oraz gardła. Wykazują one działanie immunomodulujące poprzez wpływ obecnego w nich kwa-



Ryc. 5. Fotografia przedstawiająca kwiaty jeżówki purpurowej *Echinacea purpurea*. https://pl.wikipedia.org/wiki/Jeżówka_purpurowa

su kawowego na wzrost produkcji czynnika martwicy nowotworów α , interferonu β 2 oraz interleukiny-1. Zaobserwowano również, że zawarte w produktach pochodzących z tej rośliny polisacharydy mogą stymulować makrofagi i hamować aktywność hialuronidazy, zmniejszając procesy zapalne. Przetwory z jeżówek znajdują głównie zastosowanie we współczesnej medycynie w leczeniu pierwszych objawów infekcji górnych dróg oddechowych [9]. Są na ogół dobrze tolerowane przez organizm, jednak zwraca się szczególną uwagę na możliwość zachodzenia interakcji pomiędzy lekami syntetycznymi a preparatami roślinnymi zawierającymi związki biologicznie aktywne. Preparaty z tej rośliny mogą wchodzić w interakcje

z lekami immunostymulującymi lub immunosupresyjnymi (kortykosteroidy, cyklosporyna) ze względu na niespecyficzne działanie pobudzające układ odpornościowy oraz zmniejszać skuteczność tych leków. Aktywne składniki jeżówki mogą zmieniać metabolizm i efektywność leków, szczególnie będących substratami dla izoenzymu CYP3A4 [12]. Ponadto jeżówka może powodować spadek aktywności izoform CYP1A2 i CYP2C9. Długoterminowe przyjmowanie preparatów z jeżówek wywołuje działanie hepatotoksyczne, w związku z tym nie powinny być stosowane z lekami, które potencjalnie uszkadzają wątrobę (ketokonazol, amiodaron, metotreksat, paracetamol). Nie powinno łączyć się preparatów z jeżówki z antybiotykami, benzodiazepinami, blokerami kanałów jonowych oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi z uwagi na wystąpienie możliwych efektów niepożądanych stosowania tych leków [2].

Podsumowanie

Suplementy diety są powszechnie stosowane i kojarzone ze zdrowym stylem życia. Uważane są one za środki całkowicie bezpieczne, które należy przyjmować, aby uzyskać pełnię zdrowia. Jednak stale rosnąca liczba suplementów diety zawierających roślinne ekstrakty może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia interakcji pomiędzy nimi a lekami syntetycznymi przyjmowanymi jednocześnie. Wspomniane interakcje mogą uwydatniać działania niepożądane leku, prowadząc do groźnych powikłań. W wyniku braku odpowiedniej wiedzy, a także braku informacji na opakowaniu suplementu, można uzyskać efekt przeciwny niż zamierzony, czyli pogorszyć stan zdrowia. Dlatego podczas terapii przed zastosowaniem suplementu diety należy zasięgnąć opinii lekarza lub farmaceuty, czy nie występują jakiegokolwiek przeciwskazania. Podstawowa wiedza na temat najczęściej występujących oddziaływań pomiędzy lekami a składnikami roślinnych suplementów diety jest niezbędna, jednak ciągle musi być monitorowana i weryfikowana z uwagi na pojawianie się coraz to nowszych produktów o szerokim składzie i działaniu.

Podziękowania

Przemysław Danek dziękuje za dofinansowanie w ramach projektu InterDokMed numer POWR.03.02.00-00-I013/16

Bibliografia

1. Bilia A.R., Gallori S., Vincieri FF. (2002). St. John's wort and depression. Efficacy, safety and tolerability – an update. *Life Sci.* 70:3077-96.
 2. Bojarowicz H., Dźwigulska P. (2012). Suplementy diety. Część I. Suplementy diety a leki – porównanie wymagań prawnych. *Hygeia Public Health* 47:427-432.
 3. Cegiełka U., Folwarczna J. (2008). *Kompedium farmakologii*. PZWL, Warszawa.
 4. Chrubasik-Hausmann S., Vlachoianis J., McLachlan A.J. (2019). Understanding drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*L.): impact of hyperforin content. *J Pharm Pharmacol.* 71:129-138
 5. Coon J.T., Ernest E. (2002). Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf.* 25:323-344.
 6. Cybula M., Wszelaki N. (2005). Dziurawiec, roślina nie(d)oceniona? *Postępy Fitoterapii* 1:50-52
 7. Fernandez S., Wasowski C., Paladini A.C. (2004). Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacol Biochem Behav.* 77:399-404.
 8. Figura B. (2009). Interakcje surowców zielarskich. *Świat Farm.* 6:42
 9. Freeman C., Spelman K. (2008). A critical evaluation of drug interactions with *Echinacea* spp. *Mol. Nutr. Food Res.* 52:789-798.
 10. Gaudineau C., Beckerman R., Welbourn S. (2004). Inhibition of Human P450 enzymes by multiple constituents of the *Ginkgo biloba* extracts. *Biochem Biophys Res Commun.* 318:1072-1078.
 11. Gilani AH, Khan AU, Subhan F, Khan M. (2005). Antispasmodic and bronchodilator activities of St John's wort are putatively mediated through dual inhibition of calcium influx and phosphodiesterase. *Fundam Clin Pharmacol.* 19:695-705.
 12. Gorski J.C., Huang S.M., Pinto A., Hamman M.A., Hilligoss J.K., Zaheer N.A., Desai M., Miller M., Hall S.D. (2004). The effect of *echinacea* (*Echinacea purpura* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 75:89-100.
 13. Hafner-Blumenstiel V. (2011). Herbal drug-drug interaction and adverse drug reaction. *Ther Umsch.* 68:54-57.
 14. Hermann R., von Richter O. (2012). Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetics drug interactions. *Planta Med.* 78:1458-1477.
 15. Mrozinkiewicz PM, Ożarowski M. (2006). Krótkie wprowadzenie do zagadnień interakcji pomiędzy lekami roślinnymi a syntetycznymi. *Herba Pol.* 52:134-139.
 16. Murphy K., Kubin Z.J., Shepherd J.N. (2010). *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomed.* 17:674-678.
 17. Pelkonen O., Turpeinen M., Hakkola J., Honkakoski P., Hukkanen J., Raunio H. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics* 138:103–141.
 18. Preskorn S.H., Flockhart D. (2010). Przewodnik po interakcjach leków psychotropowych – 2010 rok. *Psychiatria po Dyplomie.* 7:12-40.
 19. Prior T.I., Baker G.B. (2003). Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci.* 28: 99-112.
 20. Singh YN. (2005). Potential for interaction of kava and St. John's wort with drugs. *J Ethnopharmacol.* 100:108-13.
 21. Sun L.Q. (2004). Information on research and application of Ginseng, the king of traditional and herbal medicines. *Asian Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 4:261-284.
 22. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia. Dz.U.06.171.1225.
 23. Wenk M., Todesco S. (2004). Effect of StJohn's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyl-transferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J ClinPharmacol* 57:495–499
 24. Wiśniewska A., Mazerska Z. (2009). Izoenzymy cytochromu P450 w metabolizmie związków endo- i egzogennych. *Postępy Biochemii.* 55:251-271.
 25. Woron J., Siwek M., Filipczak-Bryniarska I., Dobrogowski J., Dobrowolska E., Jakowicka-Wordlicze J., Wordliczek J. (2014). Nieprawidłowości farmakoterapii w medycynie paliatywnej – Praktyczne aspekty. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 8:134-144.
 26. Woron J. (2016). Interakcje leków ziołowych. *Med Dypl.* 25:108-113.
 27. Zhou Y., Fang Y., Gong Z.F. (2010). Two new terpenoids from *Valeriana officinalis*. *Tetrahedron Lett* 51:5451-5453
-