

©Borgis

\*Adam Klimowicz<sup>1</sup>, Małgorzata Jeziorna<sup>1</sup>, Anna Nowak<sup>1</sup>, Stanisława Bielecka-Grzela<sup>2</sup>

## Wpływ wybranych roślin leczniczych na aktywność glikoproteiny P

<sup>1</sup>Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Dermatologicznej Katedry Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
Kierownik Pracowni: prof. dr hab. Adam Klimowicz

<sup>2</sup>Samodzielna Pracownia Dermatologii Estetycznej Katedry Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
Kierownik Pracowni: dr hab. Stanisława Bielecka-Grzela, prof. PUM

### THE INFLUENCE OF CERTAIN HERBS ON P-GLYCOPROTEIN ACTIVITY

#### SUMMARY

*Adenosine-triphosphate (ATP)-binding cassette (ABC) superfamily is a great group of transporters localised inside cell membrane. They translocate a great variety of cationic, hydrophobic and amphoteric compounds, including drugs, out of the cells, at the expense of ATP hydrolysis. Up to now about 50 proteins belonging to this family, has been identified, from which P-glycoprotein (P-gp) seems to be one of the most important transporters. By regulation of transmembrane efflux it plays a crucial role in cell protecting from accumulation of exogenic as well as endogenic toxic compounds. A lot of drugs, differing in chemical structure and pharmacological properties as well, are the subjects for P-gp. Except drugs, a couple of other substances, including food components, herbal products, diet supplements or ingredients of frequently applied spices, can influence of P-gp activity drug concentration. These compounds can decrease or increase drug concentration and then can influence on therapeutic effect as well as can induce side-effects in certain cases. For instance, the influence of grapefruit as well as orange juice on the pharmacokinetics of some therapeutics is well-known example. In the paper the impact on P-gp activity of certain plants ingested as food components or as OTC herbal products is presented. Due to the content of compounds active against P-gp, the following herbals: St John's wort, Curcuma longa, black pepper and long pepper, milk thistle, hot red pepper, Ginkgo biloba and/or green tea should be taken into consideration. In certain cases they can interact unfavourable with some drugs administered at the same time.*

**KEY WORDS:** P-GLYCOPROTEIN – ST. JOHN'S WORT – CURCUMIN – PIPERIN – CAPSAICIN – GINKGO BILOBA – GREEN TEA

Rodzina białek ABC (ATP – binding cassette) stanowi dużą grupę transporterów zlokalizowanych w obrębie błony komórkowej. Wykorzystują one energię

uzyskiwaną z hydrolizy ATP do transportu rozmaitych substancji kationowych, hydrofobowych i amfoterycznych, w tym również leków (1). Dotychczas zidentyfikowano blisko 50 białek należących do tej rodziny, z których najistotniejszym oraz najlepiej poznanym jest glikoproteina P (P-gp). Została ona odkryta w 1976 roku przez Juliano i Linga (2) w komórkach jajnika chomika chińskiego. Białko to o masie cząsteczkowej 170 kDa transportuje substraty z zewnętrznej i wewnętrznej warstwy błony komórkowej, w wyniku czego następuje zmniejszenie ich stężenia cytoplazmatycznego. Poprzez regulację transportu przez błonowy, P-gp chroni komórki zarówno przed egzogennymi, jak i endogennymi substancjami toksycznymi. Jej stężenie jest zwykle wysokie w błonie komórkowej komórek nowotworowych, gdzie odpowiada ona za zjawisko oporności wielolekowej (MDR – multidrug resistance), usuwając lipofilne leki na zewnątrz komórki (3, 4). Białko to występuje również w komórkach nabłonka przewodu pokarmowego, w kanalikach nerkowych i żółciowych, w jądrach, w komórkach śródbłonka bariery krew-mózg, w nadnerczach oraz w limfocytach B, T, komórkach NK. W roku 2008 badacze japońscy Ito i wsp. (5) opublikowali artykuł opisujący udział tego białka w transporcie leków w skórze.

Glikoproteina P wpływa na absorpcję ksenobiotyków w jelitach, w niektórych przypadkach ogranicza biodostępność leków doustnych, ułatwiając ich wydalanie przez błonę śluzową jelita, nerki oraz z żółcią (6). Białko to wpływa na wchłanianie leków w przewodzie pokarmowym, ich zwrotne wydzielanie do światła jelita. Odgrywa znaczącą rolę w dystrybucji leków w organizmie, w transporcie ksenobiotyków

do komórek docelowych oraz w regulacji ich metabolizmu wątrobowego. Substratami P-gp jest wiele leków, często o odmiennej budowie i właściwościach farmakologicznych. Należą do nich między innymi leki immunosupresyjne (cyklosporyna A, takrolimus), glikokortykosteroidy (kortyzol, kortykosteron, deksametazon), leki przeciwpadaczkowe (fenytoina), glikozydy nasercowe (digoksyna), antybiotyki makrolidowe, azolowe leki przeciwgrzybicze, beta-adrenolityki i inne (7). Wiele substancji jest równocześnie inhibitorami lub induktorami tego białka. Induktorami są między innymi deksametazon, fenobarbital, rifampicyna, natomiast inhibitorami werapamil, erytromycyna czy ketokonazol (8).

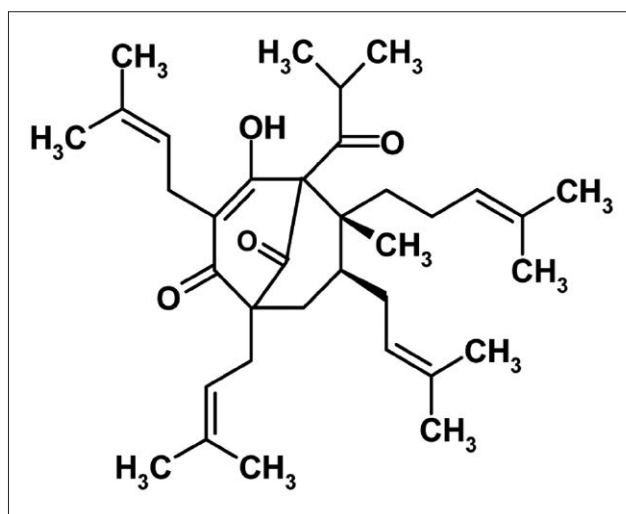
Obok leków na aktywność P-gp może wpływać również wiele innych substancji, w tym pokarmy, preparaty ziołowe, suplementy diety, czy składniki powszechnie stosowanych przypraw. Ziołolecznictwo, przyjmowanie preparatów witaminowych oraz różnorodnych suplementów diety staje się coraz powszechniejsze wśród współczesnego społeczeństwa, często pomimo braku naukowych dowodów skuteczności. Szacuje się, iż ponad 1/3 mieszkańców krajów rozwiniętych oraz ponad 80% mieszkańców krajów rozwijających się stosuje preparaty ziołowe w celu poprawy kondycji zdrowotnej oraz leczenia wielu powszechnych chorób (9). W przypadku preparatów ziołowych oraz suplementów diety często nie wyjaśniony pozostaje mechanizm ich działania, jak również brak informacji dotyczących potencjalnych działań niepożądanych oraz interakcji. Panująca powszechnie opinia, iż są to substancje nieszkodliwe, prowadzi do równoczesnego przyjmowania tych preparatów z tradycyjnym leczeniem farmakologicznym. Taki sposób postępowania może być przyczyną interakcji, często o istotnym znaczeniu klinicznym. Powyższe działania niepożądane mogą być szczególnie ważne w przypadku leków o wąskim zakresie terapeutycznym (10).

Obok preparatów ziołowych, na aktywność enzymów metabolizujących leki mogą wpływać również niektóre pokarmy oraz stosowane w dużych ilościach przyprawy. Istnieje również szereg innych środków spożywczych wpływających na P-gp, która, jak wspomniano wcześniej, bierze udział we wchłanianiu, metabolizmie, dystrybucji oraz wydalaniu leków. Substancje te mogą zmniejszać lub zwiększać stężenie leków, a tym samym wpływać na efekt terapeutyczny oraz powodować szereg działań niepożądanych. Najbardziej znanym przykładem jest sok grejpfrutowy i pomarańczowy, których powtarzająca się konsumpcja może mieć wpływ na farmakokinetykę, prowadząc do kumulacji różnych substancji, także wykazujących działanie farmakologiczne (11, 12).

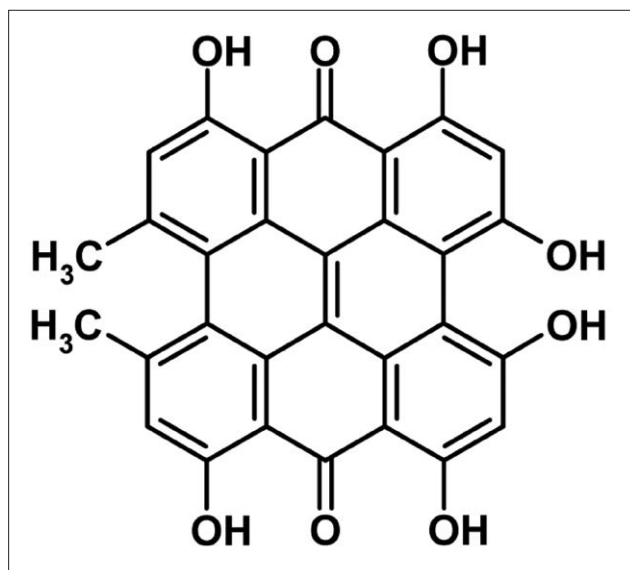
### Dziurawiec (*Hypericum perforatum*)

Jednym z najlepiej poznanych surowców zielarskich wpływających na aktywność P-gp jest ziele dziurawca (*Hypericum perforatum* L.) należące do rodziny dziurawcowatych (*Hypericaceae*). Roślina ta zawiera w swoim składzie kilkadziesiąt cennych składników, wśród których można wymienić flawonoidy, pochodne floroglucyny oraz naftodiantrony (13). Do głównych flawonoidów zaliczamy hiperozyd, naftodiantron – hiperycynę i pseudohiperycynę, zaś do pochodnych floroglucyny – hiperforynę. Wyciąg z dziurawca jest substancją o udowodnionej skuteczności w leczeniu depresji, hamującą wychwytywanie zwrotny neurotransmiterów, takich jak serotonina, norepinefryna i dopamina (14, 15). Działanie antydepresyjne jest przypisywane głównie hiperforynie (ryc. 1) oraz w mniejszym stopniu hiperycynie (ryc. 2) (16).

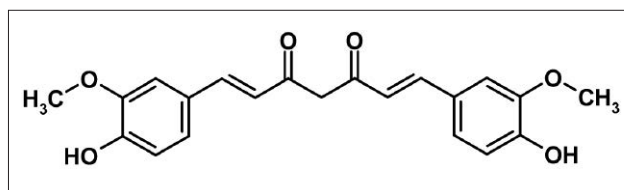
Ziele dziurawca zwiększa aktywność zarówno enzymów cytochromu P450, jak i glikoproteiny P poprzez aktywację PXR (pregnane-X-receptor) (17). Receptor PXR kontroluje transkrypcję genów kodujących P-gp (MDR1) oraz enzymy cytochromu P450. Jednoczesne stosowanie wyciągu z tego zioła oraz leków metabolizowanych przez enzymy CYP 3A4 cytochromu P450, jak również substratów dla P-gp, może doprowadzić do znaczącego zmniejszenia stężenia tych leków. Doustne przyjmowanie preparatów dziurawca przez 14 dni powodowało u zdrowych ochotników 1,4-krotne zwiększenie ekspresji P-gp (18). Do leków, których biodostępność może ulec zmniejszeniu podczas jednoczesnego przyjmowania z produktami zawierającymi *Hypericum perforatum*, należą między innymi alprazolam, amitryptylina, cyklosporyna, digoksyna, erytromycyna, feksofenadyna,



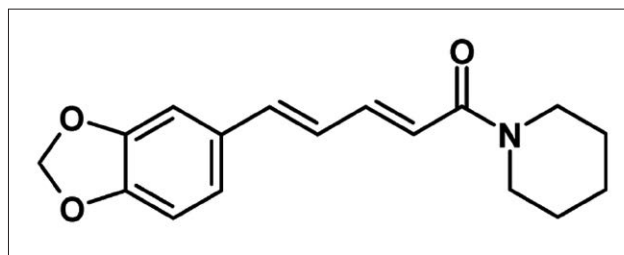
Ryc. 1. Wzór chemiczny hiperforyny.



Ryc. 2. Wzór chemiczny hiperycyny.



Ryc. 3. Wzór chemiczny kurkuminy.



Ryc. 4. Wzór chemiczny piperyny.

talinolol, takrolimus, simwastatyna, werapamil oraz warfaryna (19, 20, 21).

Przewlekłe zażywanie ziela dziurawca wraz z cyklosporyną A prowadzi do znaczącego obniżenia stężenia tego leku w osoczu, a tym samym zwiększa ryzyko odrzucenia przeszczepu u pacjentów po transplantacji (22). Okazuje się, iż działanie dziurawca na P-gp może być różne w zależności od podanej jego ilości. Podanie pojedynczej dawki (900 mg) tego ziela wraz z popularnym lekiem przeciwhistaminowym feksofenadyną spowodowało zwiększenie  $C_{max}$  tego leku o około 45%, natomiast przewlekłe przyjmowanie obu tych substancji przez 14 dni obniżało stężenie feksofenadyny o 35% (23).

Podobnie jest w przypadku leku przeciwgrzybiczego worikonazolu – podanie pojedynczej dawki ziela dziurawca prowadziło do zwiększenia AUC (pole pod krzywą stężenie-czas) leku o 22%, natomiast przyjmowanie *Hypericum perforatum* przez 15 dni spowodowało obniżenie AUC worikonazolu o 59% w porównaniu z grupą kontrolną (24).

### Ostryż długi (*Curcuma longa*)

Kurkumina (diferuloilometan, ryc. 3) jest naturalnym przeciwutleniaczem polifenolowym, występującym w korzeniu ostryża długiego (*Curcuma longa* L.) oraz ostryża jawańskiego (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) należących do rodziny imbirowate (*Zingiberaceae*). Zawartość kurkuminy w gatunku *Curcuma longa* wynosi 2-8% (25), natomiast w *Curcuma xanthorrhiza* do 2% (26). Kurkumina używana jest jako przyprawa do wielu potraw, będąc składnikiem mieszanki przy-

prawowej typu curry. Działa ona przede wszystkim żółciotwórczo i żółciopędnie, zwiększa wydzielanie kwasów żółciowych oraz ułatwia przepływ żółci przez drogi żółciowe. Zapobiega również uszkodzeniom komórek wątroby (27). Jest ona stosowana w postaci barwnika jako składnik żywności oraz kosmetyków, a także niekiedy preparatów medycznych, w leczeniu stanów zapalnych skóry, trudno gojących się ran (25, 28). Ponadto, związek ten wykazuje działanie przeciwutleniające (25, 29) oraz antymutagenne i antykancerogenne (25, 30).

Kurkumina wpływa na ekspresję oraz funkcję P-gp. W badaniach *in vitro* kurkumina hamowała wyrzut rodaminy, substratu omawianego białka transportowego oraz znacząco obniżała ekspresję genu MDR1 (27, 31).

### Pieprz czarny (*Piper nigrum*) i pieprz długi (*Piper longum*)

Piperyna (ryc. 4), alkaloid o ostrym smaku, stanowi składnik pieprzu czarnego (*Piper nigrum* L.) i pieprzu długiego (*Piper longum* L.) należących do rodziny pieprzowatych (*Piperaceae*). Pieprz od wielu lat używany jest jako przyprawa do potraw oraz jako składnik leków ziołowych. Piperyna przede wszystkim pobudza zakończenia czuciowe w przewodzie pokarmowym oraz wzmagając wydzielanie soku żołądkowego polepsza trawienie. Ponadto wykazano jej działanie przeciwbiegunkowe (32) i immunostymulujące (33). Może ona jednak podwyższać biodostępność niektórych trucizn (4).

Alkaloid ten hamuje aktywność zarówno glikoproteiny P, jak i izoenzymów CYP3A4 (34). W komórkach

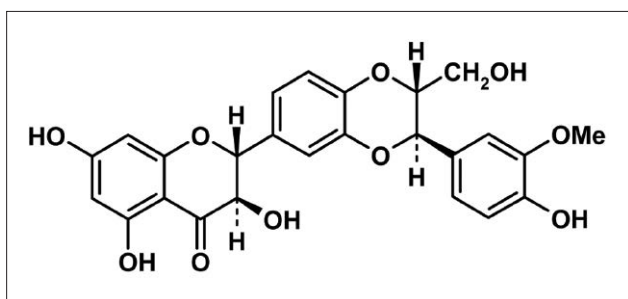
Caco-2 piperyna hamowała zależny od P-gp transport digoksyny oraz cyklosporyny A (35). Wykazano również blisko 2-krotny wzrost stężenia w osoczu innych substratów tego białka transportującego – fenytoiny oraz rifampicyny po podaniu 1 g czarnego pieprzu w pojedynczej dawce lub kilku dawkach piperyny (36, 37).

Chociaż poszczególne populacje ludzkie różnią się ilością używanych przypraw, udowodniono, iż spożycie zupy zawierającej 1 g czarnego pieprzu odpowiada stężeniu piperyny 1,1 mM, wystarczającym do zahamowania jelitowej aktywności P-gp oraz enzymów CYP3A4 (38). Biorąc to pod uwagę niektórzy autorzy zalecają ostrożność w dawkowaniu leków będących substratami P-gp w tych populacjach, w których spożywa się potrawy bogato przyprawiane pieprzem (39).

### Ostropest plamisty (*Silybum marianum*)

Ostropest plamisty (*Silybum marianum* L. Gaertn.) to roślina należąca do rodziny astrowatych (*Asteraceae*). Jego główną substancją biologicznie czynną jest mieszanina flawonolignanów znanych jako sylimaryna, która składa się w około 60-70% z sylibiny i w mniejszych częściach z izosylibiny, sylikrystyny i sylidianiny (40). Sylimaryna (ryc. 5) wykazuje działanie antyhepatotoksyczne. Od wielu lat wykorzystywana jest w preparatach stosowanych w chorobach wątroby. Stymuluje regenerację komórek oraz działa żółciotwórczo i żółciopędnie (41).

Zhang i Morris (42) zaobserwowali hamowanie przez sylimarynę aktywności P-gp w komórkach Caco-2 w warunkach *in vitro*. W badaniach *in vivo* wykazano nieznaczny wpływ ostropestu przyjmowanego w dawce 175 mg (odpowiadającego 153 mg sylimaryny) 3 x dziennie przez okres 3 tygodni na farmakokinetykę indinawiru, substratu P-gp (nieznaczne obniżenie AUC o 9%, nie zmieniające jednak działania klinicznego leku) (43). Podobnie w przypadku digoksyny, której stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) oraz AUC ulegały obniżeniu po podawaniu preparatu z ostropestu w dawce 900 mg dziennie przez 14 dni. Różnice te nie były jednak



Ryc. 5. Wzór chemiczny sylimaryny.

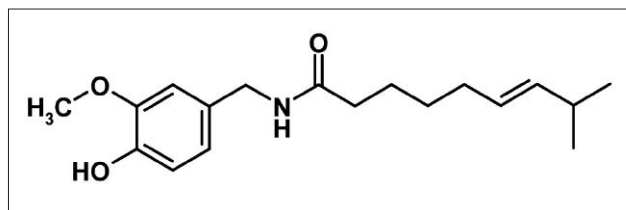
wystarczające, aby spowodować znaczące kliniczne interakcje (44). Nie można jednak wykluczyć, że przy zastosowaniu wyższych dawek leku, bądź przyjmowania sylimaryny przez dłuższy czas, takie interakcje nie mogłyby wystąpić (40, 44). Wydaje się więc, iż pomimo udowodnionego wpływu sylimaryny na aktywność P-gp w warunkach *in vitro*, faktyczne interakcje lekowe zależne od tego białka, mogłyby zachodzić jedynie w przypadku przyjmowania wysokich dawek leku lub jego postaci o większej biodostępności (44).

### Papryka (*Capsicum annuum*)

Pieprzowiec roczny (*Capsicum annuum* L.), potocznie zwany papryką, należy do rodziny psiankowatych (*Solanaceae*). Jest jedną z popularniejszych roślin, dostarczających surowca w postaci owocu. Jego główną substancją czynną jest alkaloid kapsaicyna (trans-8-metylo-N-wanilino-6-nonenamid, ryc. 6), która jest pochodną wanililoaminy o charakterze amidu. Największe ilości kapsaicyny znajdują się w owocach papryki odmiany chili (45). Związek ten obecnie jest również otrzymywany syntetycznie. Substancja ta charakteryzuje się bardzo ostrym smakiem, wyczuwalnym nawet w rozcieńczeniu 1:1.900.000 (46, 47).

W ostatnich latach stwierdza się coraz większe zainteresowanie kapsaicyną ze względu na jej szerokie działanie farmakologiczne. Stosowana zewnętrznie wykazuje działanie drażniące skórę, wywołując pieczenie. Jest to wynikiem oddziaływania tego związku na receptory bólowe i termiczne. Natomiast stosowana *per os* w małych ilościach pobudza wydzielanie soków trawiennych (48). Ponadto, jako ciekawostkę można dodać, że substancja ta wchodzi w skład obezwładniającej broni chemicznej – jest to tzw. gaz pieprzowy.

Kapsaicyna prawdopodobnie ma hamujący wpływ na funkcję P-gp. W przeprowadzonych przez Han'a i wsp. (46) badaniach kapsaicyna w stężeniu od 10 do 100  $\mu$ M hamowała transport  $^3$ H-digoksyny (substratu P-gp). Należy jednak dodać, że inkubacja komórek Caco-2 i wyższych stężeń tego związku (50 i 100  $\mu$ M) przez 48 i 72 h prowadziła do podwyższenia aktywności P-gp. Zatem w populacjach, w których spożywa się dużo papryki chili, będącej, jak wspomniano poprzed-



Ryc. 6. Wzór chemiczny kapsaicyny.

nio, głównym źródłem kapsaicyny, należy ostrożnie dawkować leki, które są substratami dla tego białka transportującego.

### Miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*)

Silnym inhibitorem glikoproteiny P okazał się również wyciąg z liści miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba* L.) z rodziny miłorządowatych (*Ginkgogaceae*). Surowiec ten ma bardzo szerokie zastosowanie w fitoterapii ze względu na zawartość cennych flawonoidów, laktonów diterpenowych oraz seskwiterpenów (głównie bilobalidu). Wyciągi stosowane są jako środki poprawiające wydolność umysłową i łagodzące objawy demencji, dzięki właściwościom poprawiającym krążenie w naczyniach mózgowych oraz hamującym agregację płytek krwi (49).

W badaniach *in vitro* wyciąg z miłorzębu japońskiego hamował w sposób zależny od dawki transport digoksyny, substratu P-gp (50). W badaniach przeprowadzonych na szczurach przewlekle podawanie wyciągu z miłorzębu japońskiego znacząco zmniejszało biodostępność cyklosporyny, co mogłoby wskazywać na indukcję jelitowej glikoproteiny P (51).

Li i wsp. (52) stwierdzili, że obecne w ekstrakcie z miłorzębu terpenoidy: ginkgolid A i ginkgolid B, wykazywały działanie indukujące P-gp w ludzkich hepatocytach, natomiast flawonoidy (kwercetyna, kamferol i tamariksetyna) oraz zaliczany do terpenoidów bilobalid nie przejawiały takiej aktywności. Fan i wsp. (53) zaobserwowali, że długotrwałe stosowanie ekstraktu z *Ginkgo biloba* istotnie wpływa na zwiększenie  $C_{max}$ , AUC talinolu, będącego substratem P-gp. Może to być wynikiem wpływu wspomnianego ekstraktu na aktywność P-gp i być może także innych białek transportujących.

### Zielona herbata (*Camellia sinensis*)

Zielona herbata (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) z rodziny herbatowatych (*Theaceae*) jest jednym z częściej spożywanych surowców zielarskich. Cennymi składnikami liści są liczne fenole, tj. galusan epigalokatechiny, galusan epikatechiny, epikatechina oraz gallokatechina (54). Ponadto obecne są m.in. alkaloidy (kofeina, teobromina i teofilina) oraz garbniki (55, 56). Zielona herbata, dzięki garbnikom oraz związkom fenolowym, ma działanie ściągające, antyoksydacyjne, moczopędne (57, 58). Sadzuka i wsp. (59) sugerują, iż picie zielonej herbaty łagodzi negatywne skutki chemioterapii nowotworów. Zielona herbata może również wpływać na metabolizm leków. Zdaniem Wang'a i wsp. (60) jej składniki mają wpływ na funkcję P-gp. Autorzy scharakteryzowali zachodzącą interakcję pomiędzy licznymi katechinami obecnymi w tym napoju i gliko-

proteina P. Okazało się, że (-)epikatechina zwiększając działanie P-gp, polegające na ochronie komórek i tkanek przed związkami o działaniu cytotoksycznym, może powodować większą skuteczność działania tego białka transportującego względem niektórych kancerogenów i zapewnić skuteczność działania chemoprotekcyjnego.

Podsumowując, glikoproteina P jest białkiem biorącym udział w przezłonowym transporcie wielu substancji. Poprzez regulację tego transportu chroni komórki zarówno przed egzogennymi, jak i endogennymi substancjami toksycznymi. Na jej działanie ma wpływ szereg czynników, w tym także niektóre pokarmy, stosowane w dużych ilościach przyprawy, czy też ostatnio szeroko stosowane preparaty zielarskie. Należy jednak podkreślić, że mogą być one źródłem różnych interakcji, nie zawsze o korzystnym przebiegu. Dlatego w przypadku przyjmowania leków, zwłaszcza o wąskim indeksie terapeutycznym, będących substratami P-gp, należy pamiętać o ryzyku interakcji ze stosowanymi równocześnie produktami naturalnymi, w tym roślinnymi, często uważanymi za nieszkodliwe

### Piśmiennictwo

1. Kaczmarek M, Kurzawski M, Drożdż M. Transportery leków. *Probl Ter Monitor* 2008; 19:49-58.
2. Marchetti S, Mazanti R, Beijnen JH i wsp. Clinical relevance of drug-drug and herb-drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist* 2007; 12:927-41.
3. Tandon VR, Kapoor B, Bano G i wsp. P-glycoprotein: pharmacological relevance. *Indian J Pharmacol* 2006; 38:13-24.
4. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab Rev* 2004; 36:57-104.
5. Ito K, Nguyen HT, Kato Y i wsp. P-glycoprotein is involved in absorptive drug transport in skin. *J Control Rel* 2008; 131:198-204.
6. Jakoniuk D. Rola transportu błonowego w zjawisku odporności wielolekowej. *Post Biol Kom* 2004; 31:703-15.
7. Drożdż M, Drożdż A, Myśliwiec K. Rola glikoproteiny P (gp-170) w transporcie leków. *Farm Pol* 2003; 59:115-8.
8. Jeziorna M, Klimowicz A, Bielecka-Grzela S. Wpływ glikoproteiny P oraz wybranych izoenzymów cytochromu P-450 na azolowe leki przeciwgrzybiczne. *Post Dermatol Alergol* 2009; 26:533-8.
9. Zhou SF, Zhou ZU, Li C i wsp. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today* 2007; 12:664-73.
10. Yang XX, Hu ZP, Duan W i wsp. Drug-herb interactions: Elimination toxicity with hard drug design. *Curr Pharm Design* 2006; 12:4649-64.
11. Saito M, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M i wsp. Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs. Focus on recent studies. *Drug Safety* 2005; 28:677-94.
12. Yin OQP, Gallagher N, Li A i wsp. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:188-94.
13. Obach RS. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's wort, an herbal preparation used in treatment of depression. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294:88-95.
14. Bilia AR, Gallori S, Vincieri FF. St. John's wort and depression: efficacy, safety and tolerability – an update. *Life Sci* 2002; 70:3077-96.
15. Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F i wsp. Serotonin, norepinephrine and dopamine involvement in the antidepressant action of *Hypericum perforatum*. *Pharmacopsych* 2001; 34:45-9.
16. Wurglies M, Schubert-Zsilarecz M: *Hypericum perforatum*. A 'modern' herbal antidepressant. Pharmacokinetics of active ingredients. *Clin Pharma-*

- cokinet 2006; 45:449-68. **17.** Moore LB, Goodwin B, Jones SA i wsp. St John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:7500-2. **18.** Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA i wsp. St John's wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:598-604. **19.** Nugeghally R. Herbal drug usage with modern medicine 1: Case study of an enzyme inducer St John's wort – some perspectives. *Int J Green Pharm* 2008; 2:188-93. **20.** Di YM, Li CG, Xue CC i wsp. Clinical drugs that interact with St John's wort and implication in drug development. *Pharm Res* 2008; 14: 1723-42. **21.** Zhou SF, Lai X. An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St John's wort. *Curr Drug Metab* 2008; 9:394-409. **22.** Bauer S, Stormer E, John A i wsp. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients. *Br J Pharmacol* 2003; 55:203-11. **23.** Wang Z, Hamman MA, Huang SM i wsp. Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71:414-20. **24.** Rengelshausen J, Banfield M, Riedel KD i wsp. Opposite effects of short-term and long-term St John's wort intake on voriconazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:25-33. **25.** Wolanin K, Piwocka K. Kurkumina – od medycyny naturalnej do kliniki. *Kosmos* 2008; 57:53-65. **26.** Lamer-Zarawska E, Niedworok J. Fitoterapia chorób wątroby i dróg żółciowych. W: *Fitoterapia i leki roślinne*. (red. E Lamer-Zarawska i wsp.). Wyd. Lek PZWL. Warszawa 2007; 348-56. **27.** Romiti N, Tongiani R, Cervelli F i wsp. Effects of curcumin on P-glycoprotein in primary cultures of rat hepatocytes. *Life Sci* 1998; 62:2349-58. **28.** Ammon HP. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med* 1991; 57:1-7. **29.** Kunchandy E, Rao MNA. Oxygen radical scavenging activity of curcumin. *Int J Pharm* 1990; 58:237-40. **30.** Xia Y, Jin L, Zhang B i wsp. The potentiation of curcumin on insulin-like growth factor-1 action in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Life Sci* 2007; 80:2161-9. **31.** Anuchapreecha S, Leechanachai P, Smith MM i wsp. Modulation of P-glycoprotein expression and function by curcumin in multidrug-resistant human KB cells. *Biochem Pharmacol* 2002; 64:573-82. **32.** Bajad S, Bedi KL, Singla AK i wsp. Antidiarrhoeal activity of piperine in mice. *Planta Med* 2001; 67:284-7. **33.** Lin Z, Hoult JR, Bennett DC i wsp. Stimulation of mouse melanocyte proliferation by *Piper nigrum* fruit extract and its main alkaloid, piperine. *Planta Med* 1999; 65:600-3. **34.** Aher S, Biradar S, Gopu L i wsp. Novel pepper extract for enhanced P-glycoprotein inhibition. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61:1179-86. **35.** Bhardwaj RK, Glaeser H, Becquemont L i wsp. Piperine, a major constituent of black pepper inhibits human P-glycoprotein and CYP 3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 645-50. **36.** Zutshi RK Singh R, Zutshi U i wsp. Influence of piperine on rifampicin blood levels in patients of pulmonary tuberculosis. *J Assoc Physicians India* 1985; 33:223-4. **37.** Velpandian T, Jasuja R, Bhardwaj RK i wsp. Piperine in food: interference in the pharmacokinetics of phenytoin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001; 26:241-7. **38.** Jensen-Jarolim E, Gajdzik L, Haberl I i wsp. Hot spices influence permeability of human intestinal epithelial monolayers. *J Nutr* 1998; 128:577-81. **39.** Han Y, Tan TMC, Lim LY. *In vitro* and *in vivo* evaluation of the effects of piperine on P-gp function and expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 230: 283-9. **40.** Wu JW, Lin LC, Tsai TH. Drug-drug interactions of sylimarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol* 2009; 121:185-93. **41.** Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, sylimarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res* 2006; 124:491-504. **42.** Zhang S, Morris ME. Effects of the flavonoids biochanin A and sylimarin on P-glycoprotein mediated transport of digoxin and vinblastine in human intestinal Caco-2 cells. *Pharm Res* 2003; 20:1184-91. **43.** Pisticelli S, Formentini E, Burstein AH i wsp. Effects of milk thistle on the pharmacokinetics of indinavir in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2002; 22:551-6. **44.** Gurley BJ, Barone GW, Williams DK i wsp. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. *Drug Metab Dispos* 2006; 34:69-74. **45.** Park KK, Surh YJ. Effects of capsaicin on chemically-induced two-stage mouse skin carcinogenesis. *Cancer Lett* 1997; 114:183-4. **46.** Han Y, Tan TM, Lim LY. Effect of capsaicin on P-gp function and expression in Caco-2 cells. *Biochem Pharmacol* 2006; 71:1727-34. **47.** Jadczyk D, Grzeszczuk M. Papryka ostra – cenna roślina przyprawowa i lecznicza. *Panacea* 2009; 3:14-6. **48.** Imatake K, Matsui T, Moriyama M. The effect and mechanisms of action of capsaicin on gastric acid output. *J Gastroenterol* 2009; 44:396-404. **49.** Pal D, Mitra AK. MDR- and CYP 3A4-mediated drug-herbal interactions. *Life Sci* 2006; 78:2131-45. **50.** Hellum BH, Nilsen OG. *In vitro* inhibition of CYP 3A4 metabolism and P-glycoprotein mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102:466-75. **51.** Yang CY, Chao PD, Hou YC i wsp. Marked decrease of cyclosporine bioavailability caused by coadministration of ginkgo and onion in rats. *Food Chem Toxicol* 2006; 44:1572-8. **52.** Li L, Stanton JD, Tolson AH i wsp. Bioactive terpenoids and flavonoids from *Ginkgo biloba* extract induce the expression of hepatic drug-metabolizing enzymes through pregnane X-receptor, constitutive androstane receptor, and aryl hydrocarbon receptor-mediated pathways. *Pharm Res* 2009; 26:872-82. **53.** Fan L, Tao GY, Wang G i wsp. Effects of *Ginkgo biloba* extract ingestion on the pharmacokinetics of talindolol in healthy Chinese volunteers. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 944-9. **54.** Huo C, Wan SB, Lam WH i wsp. The challenge of developing green tea polyphenols as therapeutic agents. *Immunopharmacol* 2008; 16:248-52. **55.** Fernández PL, López A, Pablos F i wsp. The use of catechins and purine alkaloids as descriptors for the differentiation of tea beverages. *Microchim Acta* 2003; 142:79-84. **56.** Hiral Y, Engelhardt U. Characterization of white tea – comparison to green and black tea. *J Verbr Lebensm* 2007; 2:414-21. **57.** Brown MD. Green tea (*Camellia sinensis*) extract and its possible role in the prevention of cancer. *Altern Med Rev* 1999; 4:360-70. **58.** Yang CS, Maliakal P, Meng X. Inhibition of carcinogenesis by tea. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42:25-54. **59.** Sadzuka Y, Sugiyama T, Sonobe T. Efficacies of tea components on doxorubicin induced antitumor activity and reversal of multidrug resistance. *Toxicol Lett* 2000; 114:155-62. **60.** Wang E, Barecki-Roach M, Johnson WW. Elevation of P-glycoprotein function by a catechin in green tea. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 297:412-8.

otrzymano/received: 30.06.2011  
zaakceptowano/accepted: 15.07.2011

Adres/address:  
\*prof. dr hab. Adam Klimowicz  
Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Dermatologicznej  
Katedra Chorób Skórnych i Wenerycznych  
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie  
e-mail: adklim@pum.edu.pl