

*Marta Rogowska^{1,2}, Wojciech Giermaziak¹

Wpływ roślin leczniczych na farmakokinetykę i metabolizm leków syntetycznych

Effect of medicinal plants on the pharmacokinetics and metabolism of synthetic drugs

¹Główna Biblioteka Lekarska im. Stanisława Konopki w Warszawie

Dyrektor Głównej Biblioteki Lekarskiej: dr n. przyr. Wojciech Giermaziak

²Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii, Wydział Farmaceutyczny,

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Katedry: prof. dr hab. Anna Kiss

SUMMARY

Herbs have been used in traditional medicine for centuries. They were often used without restrictions, believing that they are effective and safe. They were not known for their side effects or potential interactions with other concomitant medications. Article describes influence of simultaneous usage of herbs and synthetic drugs taken in the same time regarding potential hazards, side effects and interactions. Pharmacological profile of plant substances which are often used in dietary supplements were also presented as well as impact of herb based medicines to surgery process and possible intraoperative and postoperative complications after their too late withdrawal was briefly described. The aim of the work is to remind the potential risks associated with polypharmacy and simultaneous intake of plant medicines or dietary supplements. It should also increase the alertness of pharmacists and doctors when they recommending, or patients when they taking herb preparations during pharmacotherapy.

Keywords: herb – synthetic drug interactions, medicinal plants, synthetic drugs

STRESZCZENIE

Preparaty roślinne od wieków używane były w medycynie tradycyjnej. Często stosowano je bez ograniczeń, wierząc, że są skuteczne i bezpieczne. Nie znano bowiem ich działań niepożądanych ani też potencjalnych interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami. W pracy przedstawione zostało zagadnienie wpływu jednoczesnego zażywania substancji roślinnych z preparatami syntetycznymi oraz potencjalne zagrożenia i powikłania, jakie mogą spowodować interakcje między nimi. W wypadku ziół licznie występujących w suplementach diety scharakteryzowane zostały również ich kierunki działania. Opisany krótko został także proces przygotowania pacjenta do zabiegów chirurgicznych, wpływ preparatów roślinnych na ich przebieg oraz ewentualne powikłania śródoperacyjne bądź pooperacyjne po ich zbyt późnym odstawieniu. Celem pracy było przypomnienie potencjalnych zagrożeń związanych z polipragmatyką i jednoczesnym przyjmowaniem leków roślinnych lub suplementów diety oraz zwiększenie czujności farmaceutów i lekarzy przy zalecaniu oraz pacjentów przy zażywaniu preparatów roślinnych w trakcie farmakoterapii.

Słowa kluczowe: interakcje zioła-leki, rośliny lecznicze, leki syntetyczne

Wstęp

W aptekach możemy spotkać się z wieloma roślinnymi suplementami diety, jak również z substancjami roślinnymi do przygotowywania naparów czy nalewek. Niejednokrotnie pacjenci pytają o zioła, mające wspomóc leczenie farmakologiczne ich dolegliwości, które następnie stosują bez uprzedniej konsultacji z lekarzem bądź farmaceutą. Leki ziołowe i ich właściwości lecznicze znane są od czasów prehistorycznych, często stosowano je bez ograniczeń, wierząc, że są skuteczne

i bezpieczne. Nie znano bowiem ich działań niepożądanych ani też interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami (1). Ponowne zainteresowanie i wzrost popularności fitoterapii połączony ze zjawiskiem samoleczenia niesie za sobą potrzebę edukacji pacjentów, wśród których nadal panuje przekonanie o bezpieczeństwie i nieszkodliwości preparatów roślinnych.

Brak wiedzy na temat wpływu preparatów roślinnych na aktywność leków syntetycznych jest

szczególne niebezpieczny w przypadku polipragmazji. Polipragmazją nazywamy równoczesne stosowanie leków, które nie uzupełniają ani nie potęgują swojego efektu terapeutycznego, natomiast znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych (2). Analiza piśmiennictwa wskazuje, że opublikowano wiele prac dotyczących aktywności, toksyczności oraz interakcji pomiędzy preparatami roślinnymi i lekami syntetycznymi. Wzajemne oddziaływanie roślin leczniczych z preparatami syntetycznymi może przebiegać na drodze interakcji w fazie farmaceutycznej (chemiczne i fizyczne), farmakodynamicznej o charakterze antagonizmu lub synergizmu (addycyjny lub hiperaddycyjny) oraz w fazie farmakokinetycznej. Interakcje farmakodynamiczne mają miejsce wówczas, gdy rośliny lecznicze i leki syntetyczne wykazują te same lub przeciwne działania farmakologiczne lub działania niepożądane. Interakcje farmakokinetyczne występują natomiast wówczas, gdy rośliny lecznicze wykazują wpływ na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków syntetycznych (2, 3, 4).

Badania wykazały, iż częstą przyczyną wystąpienia interakcji jest wpływ substancji roślinnych na izoenzymy cytochromu P450 (CYP-450). Izoenzymy cytochromu P450 ulegają ekspresji głównie w wątrobie, ich hamowanie prowadzi do wzrostu stężenia leku we krwi, a co za tym idzie, wzmagają się działanie leku i jego toksyczność. Natomiast wzrost poziomu izoenzymów powoduje działanie przeciwne, maleje stężenie leku we krwi, przez co zmniejsza się efektywność leczenia. Badania wskazują, że 70-80% leków przepisywanych na receptę metabolizowanych jest przez cytochrom P450, głównie przez izoenzymy CYP2C, CYP2D i CYP3A. Interakcje farmakokinetyczne mają miejsce również na drodze regulacji aktywności białka oporności wielolekowej – glikoproteiny P (P-gp), odpowiedzialnej za transport substancji obcych dla organizmu do światła jelita, przewodu żółciowego, kanalików nerkowych i mózgu, a tym samym odgrywającego ważną rolę w procesie wchłaniania jelitowego i dystrybucji w ośrodkowym układzie nerwowym oraz wydalania leków (4).

Liczne doniesienia wskazują na problem, jaki stanowią interakcje roślin leczniczych i leków syntetycznych. Niestety, nadal nieznanne są mechanizmy wszystkich tego typu reakcji. Źródłem informacji o zachodzących interakcjach są dane piśmiennictwa, zarówno dotyczące systematycznych przeglądów badań *in vitro* oraz *in vivo*, jak również badań klinicznych. Bazą wyjściową są monografie substancji roślinnych opracowywane przez niemiecką Komisję E, Europejską Komisję ESCOP (The European Scientific Cooperative on

Phytotherapy) i WHO (WHO monographs on selected medicinal plants), jak również BHMA (British Herbal Medicine Association) oraz ABC (American Botanical Council) (4).

Cel pracy

Celem pracy jest wskazanie roślin leczniczych oraz substancji roślinnych często stosowanych przez pacjentów, które wchodzi w interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (antagonizm) z preparatami syntetycznymi. Będzie to pomocne w zwiększeniu czujności farmaceutów i lekarzy przy zalecaniu lub pacjentów przy zażywaniu preparatów roślinnych w trakcie farmakoterapii.

Rośliny lecznicze

Dziurawiec zwyczajny (Hypericum perforatum L.)

Dziurawiec jest rośliną o wielokierunkowym działaniu farmakologicznym, przy czym jego działanie zależy w dużym stopniu od rozpuszczalników, które są stosowane do sporządzania preparatów z tego surowca. Ekstrakty wodne (napary) z dziurawca zawierają głównie substancje czynne (flawonoidy, fenolokwasy), które wykazują działanie przeciwskurczowe na mięśnie gładkie. Dlatego napary z zieleńca dziurawca są stosowane tradycyjnie w chorobach układu pokarmowego oraz wątroby jako preparaty żółciopędne i żółciotwórcze (5).

Szereg badań potwierdza korzystny wpływ ekstraktów alkoholowych z dziurawca w lekkich i umiarkowanych stanach depresyjnych. Mechanizm działania związany jest z hamowaniem aktywności enzymów, takich jak monoaminoooksydazy i katechol-O-metylotransferazy, które odpowiedzialne są za rozkład amin biogennych. Ponadto substancje biologicznie aktywne zawarte w zieleńcu dziurawca są inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, dopaminy, norepinefryny, noradrenaliny i GABA. Do związków odpowiedzialnych za efekt terapeutyczny ekstraktów z dziurawca można zaliczyć: hyperycynę, glikozydy kwercetyny: hyperozyd, izokwercytrynę oraz miquelianinę oraz pochodne floroglucyny: hyperforynę i adhyperforynę (6, 7).

Badania *in vitro* z udziałem dziurawca wykazują wpływ ekstraktów na izoenzymy CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4, 3A2, 3E1 oraz P-gp (2, 8-11). Hyperycyna, pobudzając glikoproteinę P, przyczynia się do wzrostu oporności lekowej oraz zmniejsza wchłanianie leków, których transport odbywa się przy udziale tego białka (12, 13). Badania kliniczne wskazują, że dziurawiec wchodzi w interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi, zwiększając ryzyko zespołu

serotoninowego u chorych stosujących głównie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny oraz TLPD (trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne) (13, 14). Zespół serotoninowy charakteryzuje się licznymi objawami psychopatologicznymi (niepokój, pobudzenie, euforia, halucynacje, zaburzenia świadomości), nerwowo-mięśniowymi (drżenia mięśniowe, mioklonie, oczopląs, wzmożone napięcie mięśniowe, drgawki) oraz wegetatywnych (nudności, nadmierna potliwość, dreszcze, gorączka). Zespół ten w ciężkich przypadkach może prowadzić do zgonu (15). Należy też pamiętać, że przerwa między stosowaniem preparatów z dziurawca z przyjmowaniem leków hamujących wychwyt zwrotny serotoniny powinna wynosić przynajmniej dwa tygodnie (8). Z klinicznego punktu widzenia największe znaczenie ma fakt, iż hyperycyna zwiększa aktywność metaboliczną izoenzymu CYP3A4, co wiąże się z osłabieniem działania farmakologicznego leków metabolizowanych przez ten enzym (13, 16). Interakcja taka ma miejsce między innymi w wypadku jednoczesnego stosowania leków:

- antyretrowirusowych, np. inhibitora proteazy HIV indinawiru, co skutkuje wzrostem miana wirusa HIV,
- immunosupresyjnych, np. cyklosporyny i takrolimusu, co zwiększa ryzyko odrzucenia przeszczepu,
- przeciwnowotworowych, np. imatinibu, irinotekanu czy docetakselu, wpływając na zmniejszenie stężenia tych związków we krwi, a tym samym zwiększając ryzyko rozwoju choroby nowotworowej czy nawrotu,
- przeciwzakrzepowych, np. warfaryny, powodując nasilenie objawów zakrzepicy,
- doustnych środków antykoncepcyjnych, zmniejszając ich skuteczność oraz powodując wystąpienie krwawień międzymenstrualnych,
- innych, takich jak leki przeciwpadaczkowe, hipoglikemiczne, przeciwbakteryjne, przeciwmigrenowe, stosowane u pacjentów uzależnionych (np. metadonu), blokerów wapnia (nifedypiny, werapamilu), digoksyny oraz środków znieczulających i rozluźniających mięśnie (8, 17, 18, 19).

Czosnek (*Allium sativum* L.)

Czosnek powszechnie znany jest jako tzw. naturalny antybiotyk. Wykazuje on działanie przeciwbakteryjne, hipolipidemiczne, hipotensyjne i hipoglikemiczne (20). Wykorzystywany jest w leczeniu wielu dolegliwości, głównie związanych z układem odpornościowym i oddechowym. Jego aktywność biologiczna

związana jest z obecnością bogatych w siarkę składników aktywnych: allicyny i alliny, a także flawonoidów: kwercetyny i rutyny (7).

Analiza badań *in vitro* wykazała, iż interakcje pomiędzy preparatami czosnku a ksenobiotykami (substancjami obcymi dla organizmu) dotyczą głównie metabolizmu leków zachodzących z udziałem CYP2C9*1, 2C19, 3A4, 3A5 i 3A7 (następuje hamowanie tych izoenzymów), ale powodują wzrost aktywności CYP2C9. Podawanie oleju czosnkowego także powoduje wzrost aktywności szczurzego CYP2B1 u myszy. Co więcej, badania kliniczne wskazują na brak związku między przyjmowaniem ekstraktu z czosnku a aktywnością CYP2D6 i CYP3A4, niemniej pojawiają się doniesienia dotyczące możliwości pobudzania CYP3A4 (7, 21, 22).

Inny rodzaj interakcji przypisywany preparatom z czosnku to przyspieszenie metabolizmu jelitowego, co prowadzi do zmniejszenia stężenia leków. A to z kolei jest szczególnie ważne przy leczeniu przeciwwirusowym. Zbadano, że preparaty z czosnku w połączeniu z sakwinawirem powodowały utratę odpowiedzi wirusologicznej i wystąpienie oporności na jeden lub więcej leków stosowanych w leczeniu chorób wirusowych (3). Preparaty z czosnku mogą nasilać działanie leków przeciwplatekcyjnych i przeciwzakrzepowych, zwiększając ryzyko krwawień (2). Poza tym przy jednoczesnym przyjmowaniu NLPZ (niesteroïdowych leków przeciwzapalnych) wzrasta ryzyko wystąpienia uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego (3).

Jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.)

Preparaty z jeżówki stosowane są w leczeniu przeziębienia, grypy, kaszlu, zapalenia oskrzeli, zapalenia jamy ustnej i gardła (23). Jeżówka, ze względu na nieswoiste działanie immunostymulujące, nie powinna być łączona z lekami immunosupresyjnymi (kortykosteroidy, cyklosporyna), ponieważ zmniejsza skuteczność tych leków (13, 16). Ponadto badania *in vitro* wykazały, że jej aktywne składniki mogą wpływać na metabolizm i skuteczność leków, które są metabolizowane przez CYP3A4 (24). Preparaty z jeżówki mogą także powodować uszkodzenie wątroby, dlatego też nie powinno się ich łączyć z innymi lekami wpływającymi na czynność wątroby, tj. steroidy anaboliczne, amiodaron, metotreksat i ketokonazol (23). Badania *in vivo* wskazały możliwość interakcji między *E. purpurea* a antybiotykami, antykoagulantami, benzodiazepinami oraz blokerami kanału wapniowego (25). Należy także zachować ostrożność przy jednoczesnym przyjmowaniu

NLPZ i kwasu acetylosalicylowego z uwagi na wzrost ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (2).

Miłorząb dwukłapowy (*Gingko biloba* L.)

Ekstrakty z liści miłorzębu używane są do leczenia zaburzeń mózgowo-naczyniowych, otępienia oraz osłabienia pamięci (20, 26). Dane z badań *in vitro* sugerują wpływ ekstraktów z *Gingko biloba* na biotransformację ksenobiotyków poprzez wpływ na aktywność izoform cytochromu P450 (27). Frakcja terpenoidowa ekstraktu z miłorzębu hamuje CYP2C9, podczas gdy flawonoidy zmniejszają aktywność CYP2C9, CYP1A2, CYP2E1 i CYP3A4 (28). Ponadto badania wykazały wpływ ekstraktów oraz izolowanych substancji na aktywność glikoproteiny P (20, 29). Preparaty z miłorzębu powodują także nasilenie działania leków przeciwplatekcyjnych (kwas acetylosalicylowy, pochodne tienopirydyny, tykagrelor, cylostazol) oraz doustnych leków przeciwzakrzepowych (acekumarol, warfaryna, rywaroksyban, dabigatran, apiksaban), a także heparyny (2, 30). W wypadku stosowania NLPZ i miłorzębu japońskiego zwiększa się ryzyko wystąpienia krwawień z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego (2). Ogólny wzrost ryzyka krwawień powoduje wzrost ryzyka powikłań krwotocznych także w ośrodkowym układzie nerwowym (2). Interakcja taka ma miejsce ze względu na związki obecne w ekstraktach z miłorzębu (ginkgolidy i bilobalidy), które również wykazują działanie przeciwplatekowe (30).

Inne działania niepożądane mogą wystąpić przy łącznym stosowaniu miłorzębu z antagonistami kanałów wapniowych (amlodypina, felodypina, diltiazem). Powoduje to wzrost ryzyka wystąpienia hipotonii, szczególnie u osób starszych (2), a w wypadku stosowania z tiazydami może powodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi (31). Ekstraktów z miłorzębu nie należy także podawać z lekami, które są substratami dla P-gp, takimi jak dabigatran, rywaroksaban, amitryptylina, cyprokloksacyna, cyklosporyna, digoksyna, docetaksel, doksorubicyna, lewodopa, losartan, ondansetron, tenipozyd, winkrystyna i winblastyna (2).

Zielona herbata (*Camelia sinensis* (L.) Kuntze)

Zielona herbata jest chętnie pita przez miliony ludzi na świecie nie tylko ze względu na jej walory smakowe, ale także na jej właściwości przeciwutleniające (32). Dlatego rzeczą ważną jest znajomość interakcji, w jakie może ona wchodzić z lekami. Wśród istotnych interakcji należy wymienić obniżenie wchłaniania alkaloidów, takich jak morfina, leków przeciwdepresyjnych i neuroleptyków, czego

przyczyną jest obecność garbników (tanina) w herbacie (23). Istnieje również ryzyko zmiany aktywności cytochromu P450. Ekstrakt z zielonej herbaty w ludzkich mikrosomach wątrobowych obniża poziom CYP2C9, 2D6 i 3A4 (33). Badania sugerują, że ekstrakt może zmniejszać ekspresję CYP2C6 w wątrobie szczurzej (homolog z ludzkim CYP2C9), a co za tym idzie, może uczestniczyć w istotnych klinicznie interakcjach z lekami metabolizowanymi przez te enzymy (34). Dodatkowo jeden ze składników zielonej herbaty, mianowicie galusan epigallokatechiny (EGCG), może hamować CYP1A2 oraz CYP3A4 w komórkach ludzkich oraz aktywność P-gp (20, 35).

Żeń-szeń (*Panax ginseng* C.A. Meyer)

Preparaty z żeń-szenia, wchodząc w interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi, hipoglikemicznymi, przeciwdepresyjnymi, kortykosteroidami i środkami przeciwplatekowymi, mogą powodować szereg działań niepożądanych (16, 23). Jedną z interakcji ze środkami przeciwdepresyjnymi jest syndrom serotoninowy, czyli przejście depresji w stan maniakalny. U osób leczonych siarczanem fenelzyny mogą wystąpić bóle głowy, drżenia mięśniowe oraz epizody maniakalne (16).

W ekstraktach z żeń-szenia znajduje się ginsenozyd panaksynol, który nieodwracalnie hamuje agregację płytek krwi, czyli poprzez działanie addatywne nasila się działanie leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekowych (3). Ponadto ekstrakty te mogą ograniczać skuteczność doustnej antykoncepcji hormonalnej oraz powodować krwawienia z dróg rodnych (3). Z badań wynika, że ekstrakt z żeń-szenia hamował aktywność *in vitro* CYP1A1/2, 1B1 i 2E1 w mikrosomach wątroby szczura oraz CYP1A1, 1A2 i 1B1 w rekombinowanym ludzkim CYP, podczas gdy nie wpływał on na ekspresję izoenzymów wątrobowych CYP1A2, 2B1 i 3A23 u szczurów (20, 36, 37). Należy też zwrócić uwagę na godziny przyjmowania leków z żeń-szeniem, który ma działanie pobudzające. A zatem przyjmowane ich w godzinach wieczornych może powodować bezsenność i ograniczać skuteczność leków nasennych (3).

Kozłek lekarski (*Valeriana officinalis* L.)

Ekstrakty wodne (napary) z korzenia kozłka stosowane są jako środek uspokajający w napięciu nerwowym, niepokoju, zaburzeniach snu i nerwicach. Wykazano, iż wyizolowane walepotriaty stosowane w leczeniu geriatrycznym mają powinowactwo do receptorów benzodiazepinowych zlokalizowanych w mózgu, co tłumaczy ich działanie uspokajające

i anksjolityczne. W związku z tym preparatów z kozłka nie należy stosować z barbituranami, ponieważ może to spowodować przedłużenie działania tych leków oraz nasilać działanie depresyjne (16, 23).

Poza tym walepotriaty nasilają działanie anestetyków i benzodiazepin (1). Interakcje te mają miejsce głównie na drodze zmiany aktywności CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C19. Wpływ na CYP3A4 powoduje zahamowanie metabolizmu leków, co prowadzi do powstawania działań niepożądanych oraz toksycznych objawów przedawkowania (25). Nie należy podawać preparatów zawierających kozłek lekarski pacjentom leczonym przeciwbólowo fentanylem z uwagi na wzrost ryzyka depresji oddechowej (2).

Ostropest plamisty (Silybum marianum (L.) Gaertner)

Ostropest plamisty jest stosowany głównie w leczeniu dolegliwości ze strony wątroby. Składnikiem aktywnym jest sylimaryna. Jest to kompleks flawonolignanów zawierający: sylibininę, sylidianinę, sylikrystynę (12). Flawonoglikany hamują aktywności izoenzymów CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9. Leki metabolizowane przez te cytochromy to między innymi: aripiprazol, asenapina, alprazolam, amiodaron, amitryptylina, bupropion, buprenorfina, cynaryzyna, ciprofloksacyna, dekstrometorfan, deksmetazon, doksorubicyna, diazepam, diklofenak, duloksetyna, etynyloestradiol, fentanyl, flukonazol, fluoksetyna, haloperidol, irbesartan, indinawir, karwedilol, klozapina, klonazepam, kłopidogrel, kwetiapina, klarytromycyna, melatonina, mianseryna, metronidazol, ondansteron, omeprazol, petydyna, propafenon, tiagabina, walproinian, wenlafaksyna, zolpidem, zopiklon, risperidon, tramadol, torasemid, walsartan, warfaryna i wenlafaksyna (3, 12).

Aloes zwyczajny/barbadoski (Aloe barbadensis (L.) Burm. f./Aloe vera (L.) Burm. f)

Aloes ze względu na swoje wielokierunkowe właściwości farmakologiczne chętnie jest wykorzystywany w ziołolecznictwie zewnętrznie – jako środek przeciwzapalny, przyspieszający gojenie ran i owrzodzeń, a także wewnętrznie – w niestrawnościach i zaparciach (38). Przewlekłe spożywanie soku z liści może prowadzić do hipokaliemii, wówczas możliwe jest nasilenie działania przyjmowanych glikozydów nasercowych, leków antyarytmicznych (leków wydłużających odcinek QT oraz leków przywracających rytm zatokowy). Poza tym równoczesne przyjmowanie preparatu z lekami wywołującymi hipokaliemię, np. leków moczopędnych, steroidów nadnerczowych oraz korzenia lukrecji może pogłębić niedobór elektrolitów (31).

Interakcje wybranych preparatów roślinnych

Interakcje leku syntetycznego z roślinami leczniczymi i izolowanymi substancjami roślinnymi stanowią poważny temat, który należy mieć na uwadze bez względu na rolę lekarza, farmaceuty lub pacjenta. Wzajemnie oddziaływanie przyjmowanych przez pacjenta wielu środków może niekorzystnie wpływać na końcowy efekt leczenia, co stanowi istotny problem współczesnej farmakoterapii. W sytuacji braku dostatecznej wiedzy na temat zagrożeń wynikających z interakcji składników leku syntetycznego i roślin leczniczych oraz ich bezpiecznego stosowania konieczne jest podjęcie badań w kierunku zdefiniowania potencjalnych następstw tego typu oddziaływań (7). W tabeli 1 zostały zebrane najczęściej stosowane przez pacjentów rośliny lecznicze oraz leki syntetyczne, które mogą wchodzić w interakcje.

Grupami leków, z którymi rośliny lecznicze najczęściej wchodzi w interakcje, są doustne leki przeciwzakrzepowe. Pacjenci przyjmujący warfarynę powinni ograniczyć szereg roślinnych suplementów diety i leków roślinnych (41). Informacje dotyczące tego zagadnienia zostały zebrane w tabeli 2.

Rośliny lecznicze i zabiegi operacyjne

Każdy pacjent oczekujący na operację powinien się odpowiednio przygotować. Jednym z etapów odpowiedniego przygotowania jest sporządzenie listy przyjmowanych leków oraz suplementów diety. Nie należy też zapomnieć o naparach ziołowych pitych regularnie. Wbrew pozorom jest to bardzo istotne, aby przedstawić taką listę lekarzowi chociażby kilka tygodni wcześniej i przedyskutować możliwość potencjalnych interakcji. Niektóre rośliny lecznicze i substancje roślinne mogą utrudnić prawidłowy przebieg operacji, a także stać się przyczyną wielu powikłań pooperacyjnych. Wizja znieczulenia i operacji powinna przywołać na myśl zasadę 3G: Garlic (czosnek), Ginkgo biloba (miłorząb), Ginseng (żeń-szeń).

Dlaczego to jest tak ważne? Organiczne związki siarki zawarte w czosnku mogą nieodwracalnie hamować agregację płytek krwi, przez co zwiększa się ryzyko krwawień podczas i po operacji. Średnia długość życia płytek krwi wynosi 8-9 dni, dlatego też zaleca się, aby czosnek odstawić co najmniej 7 dni przed operacją, co pozwala na odnowę płytek krwi. Flawonoidy i terpeny zawarte w ekstraktach z miłorzębu również przyczyniają się do wzmocnienia działania leków przeciwplatek. W tabeli 3 umieszczone zostały wybrane substancje roślinne wraz z minimalnym czasem ich odstawienia przed operacją.

Tab. 1. Interakcje roślin leczniczych i substancji roślinnych z lekami syntetycznymi

Rośliny lecznicze	Leki syntetyczne wchodzące w interakcję	Interakcja
Miłorząb dwuklapowy	warfaryna, aspiryna, inne doustne leki przeciwzakrzepowe (16)	nasilenie działania – wystąpienie krwawienia
	omeprazol, esomeprazol, walprooiniany, midazolam, benzodiazepiny, diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne (2, 39)	przyspieszenie metabolizmu – zmniejszenie skuteczności działania
Arcydzięgiel lekarski	warfaryna, aspiryna, inne doustne leki przeciwzakrzepowe (16)	nasilenie działania – wystąpienie krwawienia
Czosnek pospolity	warfaryna, aspiryna, inne doustne leki przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe (3, 16)	nasilenie działania – ryzyko krwawień
	inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany (3)	nasilenie działania hipotensyjnego
	doustne leki przeciwcukrzycowe (20)	nasilenie działania hipoglikemicznego
Prawoślaz lekarski Nasienie Inu Nasienie babki jajowatej Nasienie babki płesznik	leki rozpuszczalne w wodzie (2, 3, 16)	opóźnienie/ ograniczenie wchłaniania innych leków
Glikozydy nasercowe	amidaron, antogoniści wapnia, chinidyna, furosemid, spirolakton, cyklosporyna A, erytromycyna, gentamycyna, cefradyna, tetracykliny, itraconazol, NLPZ, witamina D (16)	zwiększenie stężenia i nasilenie działania glikozydów nasercowych
Żeń-szeń	estrogeny – antykoncepcja hormonalna, kortykosteroidy oraz digoksyna, doustne leki przeciwcukrzycowe, warfaryna, heparyna, aspiryna i inne leki przeciwzakrzepowe (16, 3)	zwiększenie stężenia leku w surowicy krwi – nasilenie działania
	diuretyki, leki hipotensyjne (3)	zmniejszenie skuteczności
	leki przeciwdepresyjne (inhibitory MAO), np. fenelazylna (23, 40)	hamowanie MAO – nasilenie działania
Johimbina	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TPLD) (16)	wzrost ciśnienia tętniczego
Imbir lekarski	doustne leki przeciwzakrzepowe (2, 16)	hamowanie syntezy tromboksanu
Gorzknik kanadyjski	benzodiazepiny – Midazolam (39)	zwiększenie stężenia leku w surowicy krwi
Chmiel zwyczajny	diazepam (39)	osłabienie działania
Męczennica cielistka	leki przeciwzakrzepowe, leki uspakajające i nasenne (2)	nasilenie działania
Dziurawiec zwyczajny	paroksetyna, imipramina, kломipramina, tramadol, sertralina, nefazodon, trazodon, amitryptylina, citalopram, fluoksetyna, fluoksamina (8,14,39,40)	hamowanie SERT – ryzyko zespołu serotoninowego
	cyklosporyna, takrolimus, amprenawir, indynawir, irynotekan, warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, feksofenadyna, benzodiazepiny – alprazolam, midazolam, metadon, fenatyl, symwastatyna, atorwastatyna, digoksyna, iwabradyna, antagoniści kanałów wapniowych (amlodypina, felodypina, lerkaniidypina, werapamil), finasteryd, ketamina, oksykodon, omeprazol, werapamil, teofilina, tamoksifen, loperamid, delawirydyna, efirawenz, nelfinawir, newirapina, sakwinawir, amitryptylina, docetaksel, fenytoina, imatynib, klopidogrel, klozapina, mefenytoina, nifedypina, worikonazol, imatinib, doustne dwuskładnikowe środki antykoncepcyjne (2, 8, 12, 31)	zmniejszenie skuteczności terapeutycznej
	citalopram, fluoksetyna, wenlafaksyna, nefezadon, moklobemid, metylofenidat, zolmitriptan, sumatryptan, fenantyl, propofol, sewofluran (8)	nasilenie działań niepożądanych

Tab. 1. c.d.

Rośliny lecznicze	Leki syntetyczne wchodzące w interakcję	Interakcja
Pieprz metystynowy	leki przeciwdepresyjne (TLPD- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, SSRI- inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, mianseryna) (40)	zwiększenie stężenia leku w surowicy krwi – większe ryzyko powikłań
	inhibitory proteazy, cyklosporyny, warfaryna, digoksyne, doustne środki antykoncepcyjne (14)	osłabienie działania
	anestetyki o działaniu ogólnym (1)	nasilenie działania
Jeżówka	digoksyne (13)	nasilenie toksyczności
Kora wierzby	leki przeciwzakrzepowe np. heparyna, pochodne kumaryny (2)	nasilenie działania
Borówka czarna	leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe (2)	nasilenie działania
Ogórecznik lekarski	leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe (2)	nasilenie działania
	digoksyne, metyldigoksyne (2)	wzrost stężenia w osoczu – wzrost toksyczności
Berberys pospolity	leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe (2)	nasilenie działania
Czepota puszysta (koci pazur)	alprazolam, buprenorfina, cyprofloksacyna, deksmetazon, diazepam, doksorubicyna, etynyloestradiol, fentanyl, flukonazol, haloperidol, kłarytromycyna, klonazepam, kłopidogrel, kwetiapina, losartan, omeprazol, ondansetron, petydyna, propafenon, risperidon, sertralina, sunitinib, tiagabina, walproinian, wenlafaksyna, zolpidem, zopiklon (2)	wzrost stężenia leków w surowicy krwi – wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych
	atazanawir, ritonavir, sakwinawir (12)	wzrost stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym
Wiesiołek dwuletni	anestetyki (2)	wzrost ryzyka wystąpienia drgawek
Guarana	leki stosowane w leczeniu objawów przeziębienia zawierające pseudoefedrynę lub fenylefrynę (2)	nasilenie działań niepożądanych
Kasztanowiec zwyczajny	leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne (2)	nasilenie działania, wzrost działań niepożądanych – nefrotoksyczność
Dzięgiel chiński	doustna antykoncepcja hormonalna (2)	zmniejszenie skuteczności
Lukrecja gładka	tiazydowe leki moczopędne, glikozydy kardenolidowe, leki stosowane w nadciśnieniu (31)	wzrost ryzyka działań niepożądanych (działanie adrenokortykotropowe, retencja sodu, nadciśnienie)
	spironolakton (16)	zmniejszenie skuteczności
	kortykosteroidy (16)	nasilenie działania

Ginsenozydy zawarte w żeń-szeniu hamują agregację płytek krwi, jak również wydłużają czas protrombinowy i częściowo czas działania trombolizyny. Poza tym żeń-szeń obniża poziom glukozy we krwi, co jest znaczące u operowanych pacjentów z powodu możliwości wystąpienia hipoglikemii po operacji. Dlatego też ważne jest, aby edukować pacjentów, uświadomić i pokazać im, jak duży wpływ na wyniki

i przebieg operacji ma odstawienie preparatów ziołowych w odpowiednim czasie (42, 43).

Podsumowanie

Stale rosnąca liczba roślin leczniczych i roślinnych suplementów prowadzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia interakcji pomiędzy nimi a syntetycznymi lekami przyjmowanymi doustnie. Dlatego też nie można

Tab. 2. Interakcje warfaryny z roślinami leczniczymi (3)

Nasilenie działania warfaryny przez rośliny lecznicze	Oslabienie działania warfaryny przez rośliny lecznicze
Żurawina Imbir Rumianek Miłorząd japoński Czosnek Żeń-szeń Grejpfrut Diebelski pazur Liść boldo Kozieradka pospolita Pietruszka Nostrzyk Dyń Koniczyna łąkowa Palma sabalowa	Soja Dziurawiec Szałwia czerwona Zielona herbata Jeżówka purpurowa

pomijając tego tematu, zwłaszcza że rośliny lecznicze i substancje roślinne stanowią grupę preparatów nabywanych przez pacjentów bez konsultacji z lekarzem. Niezbędna jest edukacja oraz wzmożona czujność lekarzy i farmaceutów przy kontaktach z pacjentami w celu udzielenia informacji na temat potencjalnych zagrożeń, jakie niosą za sobą interakcje preparatów roślinnych z lekami syntetycznymi.

Odnosząc się do przedstawionych informacji, badania kliniczne potwierdzają jedynie liczne interakcje ekstraktów lipofilnych z dziurawca zwyczajnego.

Tab. 3. Minimalny czas odstawienia roślin leczniczych przed zabiegami operacyjnymi (2)

Roślina lecznicza (działanie niepożądane)	Minimalny czas odstawienia przed operacją
Czosnek (krwawienie)	7 dni
Miłorząd (krwawienie)	36 godzin
Żeń-szeń (krwawienie, hipoglikemia)	7 dni
Dziurawiec (hamowanie działania wielu leków)	5 dni
Kozłek lekarski (przedłużenie narkozy, objawy abstynencji)	Gwałtowne odstawienie przeciwwskazane ze względu na objawy abstynencji (benzodiazepiny)

W wypadku innych substancji roślinnych potencjalne zagrożenia przewidywane są na podstawie badań *in vitro* bądź na zwierzętach. Należy też podkreślić, iż wiele zagadnień dotyczących chociażby synergistycznego działania leków roślinnych i syntetycznych lub wpływu pożywienia (np. błonnik pokarmowy, sok grejpfrutowy) na farmakoterapię nie zostały omówione w pracy ze względu na obszerność tych tematów. Stanowią natomiast interesujące zagadnienie, warte przedstawienia w kolejnych pracach przeglądowych podsumowujących zdobytą wiedzę i ułatwiających edukację zarówno lekarzy, farmaceutów, jak i pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Woroń J, Trąbka-Janik E, Kostka-Trąbka E. Niekorzystne interakcje leków ziołowych z innymi równocześnie stosowanymi lekami (przykłady). *Ordyn Lek* 2006; 6(7/8):44-7.
2. Woroń J. Interakcje leków ziołowych. *Med Dypl* 2016; 25(1):108-13.
3. Woroń J. Praktyczne aspekty interakcji leków w praktyce lekarza rodzinnego. *Prakt Lek* 2017; 146:33-4.
4. Mrozikiewicz PM, Ożarowski M. Krótkie wprowadzenie do zagadnień interakcji pomiędzy lekami roślinnymi a syntetycznymi. *Herba Pol* 2006; 52(3):134-9.
5. www.farmakognozjaonline.pl/baz-sur/baza.php?jezyk=&klasa=herba&ia=36 (stan z dnia 7.05.2018).
6. Dobros N. Zioła o działaniu uspakajającym i przeciwdepresyjnym. *Post Fitoter* 2017; 18(3):215-22.
7. Maciejewska M, Bogacz A, Mrozikiewicz PM. Zmiany aktywności wybranych enzymów z rodziny cytochromu P-450 w interakcji leku roślinnego z lekiem syntetycznym. *Herba Pol* 2008; 54(1):57-67.
8. Sienkiewicz J, Czarnik-Matusiewicz H, Wiela-Hojeńska A. Zagrożenia fitoterapii ze szczególnym uwzględnieniem preparatów dziurawca. *Pol Merkuriusz Lek* 2013; 35(209):309-12.
9. Obach R. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294:88-95.
10. Kobayashi K, Urashima K, Shimada N i wsp. Selectivities of human cytochrome P450 inhibitors toward rat P450 isoforms: study with cDNA-expressed systems of the rat. *Drug Metab Dispos* 2003; 3:833-6.
11. Durr 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.
12. Szalek E, Korzeniowska K, Szkutnik-Fiedler D i wsp. Znaczenie interakcji z lekami roślinnymi w onkologii. *Farm Współcz* 2010; 3(1):39-43.
13. Gawrońska-Szklarz B, Bialecka M. Interakcje leków. *Med Dypl* 2013; 22(4):101-8.
14. Gawrońska-Szklarz B. Komentarz do artykułu pt. Interakcje leków. *Pediatr Dypl* 2007; 11(4):81-4.
15. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmakologia ogólna i kliniczna*. (Red. wyd. pol. W. Buczek) Tom II. Wyd Czelej, Lublin 2012; 604.
16. Figura B. Interakcje surowców zielarskich. *Świat Farm* 2009; 6:42.

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. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *AAPS J* 2009; 11(4):710-27.
19. Carci F, Crupi R, Drago F i wsp. Metabolic drug interactions between antidepressants and anticancer drugs: focus on selective serotonin reuptake inhibitors and *Hypericum* extract. *Curr Drug Metab* 2011; 12(6):570-7.
20. Cho HJ, Yoon IS. Pharmacokinetic interactions of herbs with P450 and P-glycoprotein. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015:736431.
21. Markowitz JS, Devane CL, Chavin KD i wsp. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3a4 activity in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74:170-7.
22. Bogacz A, Karasiewicz M, Kujawski R i wsp. Molecular mechanisms of regulation of CYP enzymes of phase I metabolisms of xenobiotics-synthetic drugs and herbal preparations. *Herba Pol* 2012; 58(3):46-59.
23. Karasiewicz M, Bogacz A, Krzysztosek J i wsp. Products of plant origin – benefits and the potential risk for the consumer. *J Med Sci* 2017; 86(1):47-57.
24. Gorski JC, Huang SM, Pinto A i wsp. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity *in vivo*. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:89-100.
25. Bogacz A, Mrozikiewicz PM, Karasiewicz M i wsp. The influence of standardized *Valeriana officinalis* extracts on the CYP3A1 gene expression by nuclear receptors in *in vivo* model. *Biomed Res Int* 2014; 2014:819093.
26. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Med* 2012; 78(13):1458-77.
27. Chang TKH, Chen J, Teng XW. Distinct role of bilobalide and ginkgolide A in the modulation of rat CYP2B1 and CYP3A23 gene expression by *Ginkgo biloba* extract in cultured hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2006; 34:234-42.
28. Gaudineau C, Beckerman R, Welbourn S i wsp. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the *Ginkgo biloba* extracts. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318(4):1072-8.
29. Li L, Stanton JD, Tolson AH i wsp. Bioactive terpenoids and flavonoids from *Ginkgo biloba* extract induce the expression of hepatic drug-metabolizing enzyme through pregnane X receptor, constitutive androstane receptor, and aryl hydrocarbon receptor-mediated pathways. *Pharm Res* 2009; 26(4):872-82.
30. Bogacz A, Karasiewicz M, Dziekan K i wsp. Impact of *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba* extracts on expression level of transcriptional factors and xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 enzymes. *Herba Pol* 2016; 62(1):42-54.
31. Różański M, Widy-Tyszkiewicz E. Zagrożenia wynikające ze stosowania suplementów diety pochodzenia roślinnego. *Pol Przegl Kardiol* 2008; 10 Supl. 1:49-52.
32. Singhal K, Raj N, Gupta K i wsp. Probable benefits of green tea with genetic implications. *J Oral Maxillofac Pathol* 2017; 21(1):107-14.
33. Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A i wsp. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. *Drug Metab Pharmacokin* 2004; 19(4):28-9.
34. Bogacz A, Karasiewicz M, Bartkowiak-Wieczorek J i wsp. Effect of *Camellia sinensis* extract on the expression level of transcription factors and cytochrome P450 genes coding phase I drug-metabolizing enzymes. *Herba Pol* 2013; 59(4):45-59.
35. Netsch MI, Gutmann H, Schmidlin CB i wsp. Induction of CYP1A by green tea extract in human intestinal cell lines. *Planta Med* 2006; 72(6):514-20.
36. Kim HJ, Chun YJ, Park JD i wsp. Protection of rat liver microsomes against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation by red ginseng. *Planta Med* 1997; 63(5):415-8.
37. Yu CT, Chen J, Teng XW i wsp. Lack of evidence for induction of CYP2B1, CYP3A23, and CYP1A2 gene expression by *Panax ginseng* and *Panax quinque-folius* extracts in adult rats and primary cultures of rat hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2005; 33(1):19-22.
38. Zabłocka-Słowińska K, Biernat J. Interakcje pomiędzy wybranymi składnikami suplementów diety a lekami przeciw cukrzycowymi. *Farm Pol* 2016; 72 (8):559-64.
39. Zabłocka-Słowińska K, Jawna K, Biernat J. Interakcje pomiędzy syntetycznymi lekami stosowanymi w wybranych schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego a suplementami diety i lekami ziołowymi. *Psychiatr Pol* 2013; 47 (3):487-98.
40. Palacz J, Milejski P, Hurkacz M i wsp. Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań farmakoterapii depresji. *Farm Współcz* 2015; 8(2):76-86.
41. Sawicka-Powierza J, Rogowska-Szadkowska D, Ołtarzewska AM i wsp. Czynniki wpływające na działanie doustnych antykoagulantów. Interakcje z lekami i pożywieniem. *Pol Merkuriusz Lek* 2008; 24(143):458-62.
42. Powell A. Effect of herbal medicines during surgery. *PSN* 2017; 1:99.
43. Woron J, Kutaj-Wąsikowska H, Tymiński R. Najczęstsze nieprawidłowości w farmakoterapii w praktyce chirurga – lista TOP 10. *Med Prakt Chir* 2017; 1:9-21.

Konflikt interesów**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 06.07.2018

zaakceptowano/accepted: 09.08.2018

Adres/address:

* mgr farm. Marta Rogowska

Główna Biblioteka Lekarska im. Stanisława Konopki

ul. Chocimska 22, 00-791 Warszawa

tel.: +22 (108) 849-78-51 do 53

e-mail: m.rogowska@gbl.waw.pl