

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMAKOGNOZIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

**INTERAKCE VYBRANÝCH PŘÍRODNÍCH LÁTEK
S KONVENČNÍMI LÉČIVY**

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc

Pověřen vedením katedry: PharmDr. Tomáš Siatka, CSc.

Hradec Králové, srpen 2019

Eliška Mottlová

PODĚKOVÁNÍ

Mé poděkování patří především doc. PharmDr. Lence Tůmové, Csc. za odborné vedení, cenné rady a konzultace, které mi poskytla při vypracování této diplomové práce.

Tato práce byla zpracována za podpory Specifického vysokoškolského výzkumu SVV 260416.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové dne:

Podpis:

OBSAH

1	ÚVOD	6
2	CÍL PRÁCE	8
3	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	9
4	TEORETICKÁ ČÁST	10
4.1	INTERAKCE MEZI LÉČIVÝMI ROSTLINAMI A KONVENČNÍMI LÉČIVY ..	10
4.1.1	FARMACEUTICKÉ (CHEMICKÉ) INTERAKCE	10
4.1.2	FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE	10
4.1.3	FARMAKODYNAMICKÉ INTERAKCE	13
4.2	ANTRAGLYKOSIDY	14
4.2.1	BIOLOGICKÁ AKTIVITA ANTRAGLYKOSIDŮ	15
4.3	SAPONINY	16
4.3.1	BIOLOGICKÁ AKTIVITA SAPONINŮ	17
4.4	TŘÍSLOVINY A FENOLICKÉ GLYKOSIDY	19
4.4.1	BIOLOGICKÁ AKTIVITA TŘÍSLOVIN	20
4.5	ALKALOIDY	21
5	SPECIÁLNÍ ČÁST	23
5.1	INTERAKCE VYBRANÝCH ROSTLIN S OBSAHEM ANTRAGLYKOSIDŮ ..	23
5.1.1	ALOE - <i>ALOE BARBADENSIS</i> , <i>ALOE FEROX</i> (Aloaceae)	23
5.1.2	<i>ALOE VERA</i> - (Aloaceae)	24
5.1.3	SENNA – <i>CASSIA SENNA</i> (Fabaceae)	26
5.1.4	REVEŇ - <i>RHEUM PALMATUM</i> (Polygonaceae)	26
5.1.5	TŘEZALKA – <i>HYPERICUM PERFORATUM</i> (Hypericaceae)	28
5.2	INTERAKCE VYBRANÝCH ROSTLIN S OBSAHEM SAPONINŮ	36
5.2.1	JÍROVEC MAĎAL - <i>AESCLUSUS HIPPOCASTANUM</i> (Hippocastanaceae) ...	36
5.2.2	LÉKOŘICE – <i>GLYCYRRHIZA GLABRA</i> (Fabaceae)	36

5.2.3	ŽENŠEN - <i>PANAX GINSENG</i> (Araliaceae)	40
5.3	INTERAKCE VYBRANÝCH ROSTLIN S OBSAHEM TRÍSLOVIN A FENOLICKÝCH GLYKOSIDŮ:	43
5.3.1	ZELENÝ ČAJ – <i>CAMELLIA SINENSIS</i> (Theaceae).....	43
5.3.2	MEDVĚDICE LÉKAŘSKÁ - <i>ARCTOSTAPHYLOS UVA - URSI</i> (Ericaceae). 46	
5.3.3	SKOŘICE - <i>CINNAMOMUM AROMATICUM</i> (Lauraceae).....	47
5.3.4	VRBA - <i>SALIX</i> (Salicaceae).....	47
5.4	INTERAKCE VYBRANÝCH ALKALOIDŮ	48
5.4.1	PIPERIN	48
5.4.2	EFEDRIN	51
5.4.3	KOLCHICIN	52
5.4.4	KAPSAICIN.....	52
5.4.5	MORFIN	53
5.4.6	BERBERIN	53
5.4.7	CHINIDIN.....	54
5.4.8	YOHIMBIN	55
5.4.9	VINKA ALKALOIDY	56
5.4.10	ATROPIN.....	57
5.4.11	KOFEIN	58
5.4.12	THEOFYLIN	60
6	VÝSLEDKY	61
7	DISKUZE	77
8	ZÁVĚR	80
9	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	81

1 ÚVOD

Léčivé rostliny patřily až do počátku 19. století k nejdůležitějším a nenahraditelným zdrojům léčiv, používaným na základě mnoholeté empirie. Izolace morfia lékárníkem W. A. Sertürnerem v roce 1805 vedla k rozvoji výzkumu rostlinných drog, vědci se začali více zabývat jednotlivými obsahovými látkami rostlin, jejich deriváty a syntetickými molekulami. Ve dvacátém století došlo k velkému rozvoji průmyslově vyráběných syntetických léčiv, která začala být upřednostňována před používáním bylinných přípravků. Avšak v dnešní době i navzdory rozvoji farmaceutického průmyslu opět vzrůstá zájem veřejnosti o léčiva přírodního původu. Většina lidí totiž považuje přírodní látky za bezpečnější, dostupnější a cenově výhodnější ve srovnání se syntetickými léčivy. A proto jsou fytofarmaka stále častěji využívána k léčbě řady zdravotních problémů, podávají se například při nespavosti, úzkostných stavech, obezitě, astmatu, zácpě a mnoha dalších.^{1,2,3}

Fytoterapie je obecně vnímána jako relativně neškodná léčba z důvodu jejího přírodního původu ovšem předpoklad, že „přírodní“ se rovná „bezpečné“ je zjevně klamný. Některé aktivní sekundární metabolity rostlin mohou způsobovat závažné nežádoucí účinky, například alergické reakce, intoxicitu či dokonce kancerogenitu. V neposlední řadě je důležité vzít v potaz možnost lékových interakcí při současném podání rostlinných drog se syntetickými léčivy, které mohou významně ovlivnit účinek terapie. Se zvyšující se oblibou fytofarmak stoupá i výskyt těchto interakcí, ovlivňujících absorpci léčiva, distribuci na místo účinku, metabolismus či vyloučení léku z organismu. Na receptorové úrovni dochází také k farmakodynamickým interakcím.

V posledních několika letech výrazně stoupá spotřeba rostlinných léčiv mimo jiné také z důvodu nespokojenosti mnoha pacientů s konvenčními léčivy a kvůli obavám z nežádoucích účinků souvisejících s běžnou terapií. Nicméně, ačkoli jsou k dispozici kvalitní farmakologické a toxikologické studie, hodnotící účinnost rostlinných látek a jejich vlastnosti, ve většině případů není přesně definována kompletní charakterizace bioaktivních sloučenin a také informace týkající se toxicity a nežádoucích účinků jsou často nedostačující. Mnohé fytochemikálie (biologicky aktivní látky) v rostlinných přípravcích totiž nepodléhají přísnému *in vivo* testování, které se běžně provádí a je nezbytné u syntetických léčiv.

Navíc, na rozdíl od konvenčních léčiv, u rostlinných přípravků nemusí být zaručena maximální čistota a většinou není známo ani přesné složení přípravku.

Lékové interakce s rostlinnými drogami se předpovídají na základě farmakologických vlastností přírodních látek. Většina dostupných informací o interakcích vychází z individuálních kazuistik a experimentálních studií. Pro posouzení a potvrzení klinického významu těchto potenciálních interakcí jsou však zapotřebí rozsáhlejší studie. Z tohoto důvodu je často obtížné odhadnout, do jaké míry se případná interakce či toxicita projeví.^{4,5,6,7,8}

Závažné interakce léčivých rostlin se syntetickými léčivy mohou změnit reakci pacientů na léčbu nebo vést k rozvoji toxicity, což může prodloužit hospitalizaci a zvýšit náklady na léčbu. Aby byl omezen tento potenciální zdravotnický problém, je zapotřebí zvýšit povědomí pacientů o možných lékových interakcích a jejich následcích, které mohou být i život ohrožující. Pacienti by měli vždy informovat svého lékaře a lékárníka o všech rostlinných přípravcích, které užívají společně s předepsanou medikací, aby se zabránilo možným nežádoucím interakcím a zvýšila se bezpečnost, účinnost a kvalita terapie.^{9,10,2}

2 CÍL PRÁCE

Cílem této diplomové práce je vypracovat formou rešerše přehled vybraných léčivých rostlin obsahujících antraglykosidy, saponiny, trísloviny a izolovaných rostlinných alkaloidů, které by mohly při současném podání s konvenčními léčivy vzájemně interagovat.

3 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACEI ...Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
AUC ...Plocha pod křivkou koncentrací léčiva v krvi
BKK ...Blokátory kalciového kanálu
CYP 450 ...Cytochrom P450
DNRI ...Inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu
GABA ...Kyselina gama - aminomáselná
HIV ...Virus lidské imunitní nedostatečnosti
IC50 ...50% inhibiční koncentrace
INR ... Mezinárodní normalizovaný poměr
LDL ...Nízkodenzitní lipoprotein
NA ...Noradrenalin
MAO-A/ MAO-B ...Monoaminoxidáza A/B
MDRP (MRP) ...Protein zodpovědný za mnohočetnou lékovou rezistenci
MIC ...Minimální inhibiční koncentrace
NNRTI ...Nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy
NSAID ...Nesteroidní antiflogistika
OATP ...Polypeptid transportující organické anionty
PAF ...Destičky aktivující faktor
P-gp ...P- glykoprotein
PRX ...Pregnan X receptor
SLC ...Přenašeč hydrofilních látek
SNRI ...Inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
SSRI ...Selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
TAG ...Triacylglycerol
UGT ...Uridin difosfát glukuronosyltransferáza
WHO ...Světová zdravotnická organizace

4 TEORETICKÁ ČÁST

4.1 INTERAKCE MEZI LÉČIVÝMI ROSTLINAMI A KONVENČNÍMI LÉČIVY

Za lékové interakce jsou považovány změny účinku léčiva přítomností jiných látek (léčivé rostliny, jiná léčiva, potraviny, nápoje, atd.). Podle významu se rozlišují interakce žádoucí a nežádoucí. Žádoucí lékové interakce mohou vést k zesílení účinku (synergismus) nebo ke zvládnutí intoxikace (antagonismus). Nežádoucí lékové interakce mají za následek nedostatečně účinnou léčbu až její selhání nebo naopak intoxikaci.¹¹ Se zvyšujícím se počtem současně podávaných léků a doplňků stravy se zvyšuje i procento výskytu těchto nežádoucích interakcí.¹² Nicméně z důvodu značné variability jednotlivých pacientů v predispozicích a ochranných faktorech je často velmi obtížné odhadnout, do jaké míry se daná interakce projeví.⁹ Farmakokinetika léčiva je mimo jiné ovlivněna i věkem pacienta, jaterními a renálními funkcemi nebo přítomností jiného onemocnění (např. hyperthyroidismus).¹³

4.1.1 FARMACEUTICKÉ (CHEMICKÉ) INTERAKCE

Farmaceutické interakce způsobují změny ve vlastnostech lékové formy nebo účinné látky vyvolané jinou látkou, která má nekompatibilní fyzikální a chemické vlastnosti. K této interakci může dojít při přípravě lékové formy nebo v organismu před absorpcí.¹¹

4.1.2 FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

Farmakokinetické interakce ovlivňují proces absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece léčiv. Příčinou těchto interakcí bývá tvorba nevstřebatelných komplexů, kompetice o přenašeče v krvi nebo ovlivnění metabolických enzymů a efluxních transportérů.¹²

Faktory ovlivňující absorpci léčiva:

Absorpce léčiv je určována fyzikálně – chemickými vlastnostmi léčiva, jeho formulací a cestou podání. Většina léčivých přípravků je užívána perorálně a následně absorbována z tenkého střeva, které má velkou absorpční plochu a dobrou membránovou permeabilitu. Absorpce perorální lékové formy je ovlivněna rozdílnými hodnotami pH v různých částech gastrointestinálního traktu, krevní perfuzí, transportním systémem a gastrointestinální mikroflórou. Změna v rozsahu absorpce může významně ovlivnit účinek léčiv s úzkým terapeutickým indexem (například warfarinu a digoxinu). Zvýšením absorpce léčiva stoupá i jeho plazmatická koncentrace a tím se zvyšuje riziko rozvoje nežádoucích účinků až toxicity.

Naopak snížením absorpce léčiva klesá účinnost a může dojít i k selhání terapie. Rostlinné přípravky s obsahem antrachinonů (*Cassia senna*, *Rhamnus purshiana*, *Rheum officinale*) a rozpustná vláknina zvyšují GIT motilitu a tím snižují absorpci mnoha léčiv. Snížená či zvýšená perorální biodostupnost léčiv může také souviset s ovlivněním transportních proteinů zejména P-glykoproteinu.^{13,14}

Lékové interakce na úrovni absorpce jsou většinou způsobené ovlivněním rychlosti a rozsahu absorpce či tvorbou nevstřebatelných komplexů. *In vitro* stanovení intestinální biodostupnosti léčiv a fytochemikálií se nejčastěji provádí na kultivovaných epiteliálních Caco-2 buňkách, což je buněčná linie odvozená od lidského kolorektálního karcinomu. Model Caco-2 buněčné monovrstvy vykazuje bariérové vlastnosti srovnatelné se střevní bariérou v lidském organismu, a proto je vhodný k určení potenciálních interakcí na úrovni absorpce.¹⁵

Faktory ovlivňující distribuci:

Vstřebané léčivo se v krvi rozděluje na frakci volnou a na frakci vázanou na plazmatické transportní proteiny. Účinná volná frakce může být buď biotransformována a nebo z organismu vyloučena, frakce vázaná vytváří tzv. „přechodné depo“. Vazba farmak na plazmatické krevní bílkoviny je reverzibilní a může tedy docházet k vzájemnému vytěsňování léčiv z této vazby, což významně ovlivňuje farmakokinetiku léčiv s vysokou vazebností k těmto proteinům (např. NSAID, warfarin, digoxin). Tato léčiva jsou totiž z vazebných míst snadno kompetována a tím se zvyšuje koncentrace jejich volných frakcí a následně i farmakologická účinnost.¹²

Faktory ovlivňující metabolismus:

Většina léčiv je metabolizována převážně v játrech a to ve dvou fázích. Fáze I zahrnuje oxidaci, hydroxylaci, dealkylaci a redukci. Během této fáze může docházet ke změně léčiva na neaktivní, více či méně aktivní nebo na toxické metabolity, zároveň se uplatňuje při konverzi inaktivního proléčiva na jeho aktivní formu. Léčiva jsou během Fáze I metabolizována převážně isoenzymy cytochromu P450, které katalyzují oxidační biotransformaci většiny exogenních a endogenních látek včetně léčiv. V lidském organismu jsou nejvíce zastoupeny cytochromy CYP3A4, CYP2C9 a CYP2D6. CYP2C9 metabolizuje zhruba 20 % léčiv (například: warfarin, phenytoin a NSAID), CYP2D6 je zodpovědný za metabolizaci asi 25 % terapeuticky používaných léčiv (např. fluoxetin) a CYP3A4 metabolizuje až 50 % léčiv (např. cyklosporin, midazolam, indinavir, simvastatin). Léčiva a

rostlinné drogy jsou buď substráty těchto enzymů anebo mohou jejich aktivitu inhibovat či indukovat a tím ovlivňovat biotransformaci řady současně podaných léčiv.¹³ Během enzymové indukce je zrychleno odbourávání léčiva, čímž dochází ke snížení plazmatických hladin léku a terapeutického účinku. Enzymová inhibice má za následek zpomalení metabolismu léčiva, což může vést k akumulaci léku v těle a rozvoji toxicity již během několika dnů. Kvůli překrývání substrátové specifity mezi CYP3A4 a P-glykoproteinem (proteinový přenašeč zodpovědný za mnohočetnou lékovou rezistenci, MDR) a kvůli podobnostem inhibitorů a induktorů CYP3A4 a P-glykoproteinu je mnoho lékových interakcí společných pro P-glykoprotein a CYP3A4.¹⁶ Rozsah interakcí závisí na obsahových látkách rostliny, dávce a koncentraci sekundárních metabolitů.

Fáze II zahrnuje glukuronidaci, sulfataci, acetylaci, metylaci a konjugaci s glutathionem, glycinem a dalšími aminokyselinami. V této fázi biotransformace vznikají inaktivní ve vodě rozpustné metabolity, které mohou být snadno vyloučeny z organismu.^{13,9,12}

Faktory ovlivňující exkreci:

Většina léčiv je z těla vylučována ledvinami, změnou renálních funkcí může být ovlivněna urinální exkrece řady léčiv a jejich metabolitů. Existují tři základní způsoby modifikace renálních funkcí:

- 1) změna renální tubulární reabsorpce (látkami ovlivňujícími pH moči)
- 2) ovlivnění renální tubulární sekrece (změnou membránových transportních proteinů)
- 3) změnou glomerulární filtrace (vyvolanou látkami měnícími srdeční výkon)⁹

Proteiny pro transport léčiv

Kromě pasivní difúze přecházejí léčiva a endogenní látky přes biologické membrány i procesem zprostředkovaným přenašeči, pomocí tzv. transportérů. Nejznámějším transmembránovým transportérem je P-glykoprotein. P-glykoprotein funguje jako efluxní pumpa v apikálních membránách určitých buněk a podílí se na vypuzování xenobiotik (léčiv) ven z buňky v rámci distribuce nebo vylučování z organismu za spotřeby ATP, čímž ovlivňuje farmakokinetiku a účinnost řady léčiv. (Například P-glykoprotein v buňkách stěvní stěny, který může vypudit některé již absorbované molekuly léčiva zpět do střeva a snížit tak celkové množství absorbovaného léčiva. Totéž může nastat v endotelových buňkách krevní mozkové bariéry, kde P-glykoprotein vypudí léčiva z mozku a limituje CNS penetraci a účinek.) Tato funkce P-glykoproteinu jako pumpy může být inaktivována, indukována nebo

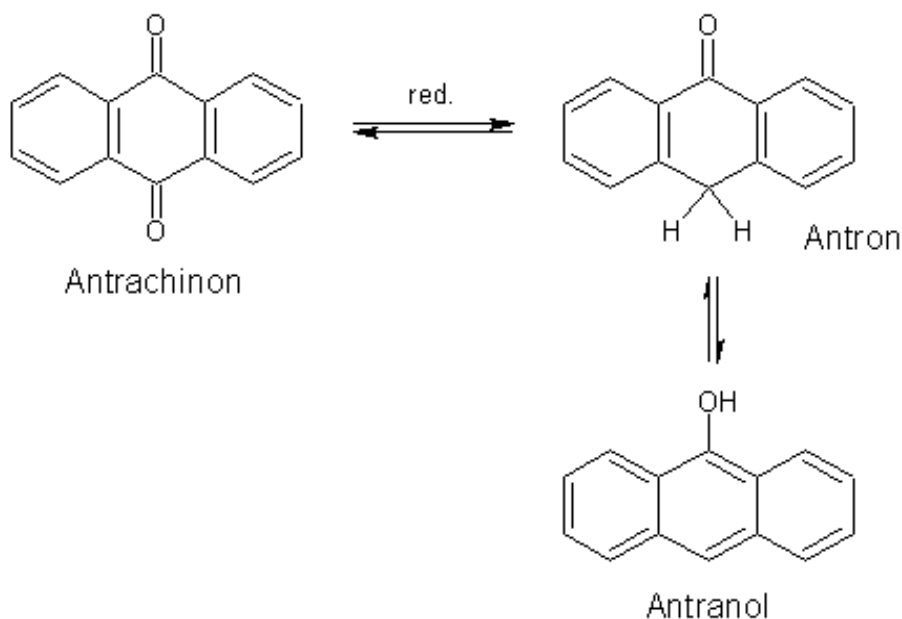
inhibována některými léčivy a rostlinnými přípravky. Například paprika a třezalka stimuluje aktivitu P-glykoproteinu uvnitř buněk střeva a způsobí tak vypuzení léčiv (např. digoxinu) zpět do střeva, což může vést ke snížení plazmatické koncentrace léčiva. Naopak některé extrakty šalvěje inhibují aktivitu P-glykoproteinu a mohou tedy hladinu léčiv zvyšovat. K efluxním ABC transportérům se kromě P-glykoproteinu řadí také breast cancer resistance protein (BCRP), bile salt export pump (BSEP) a několik multidrug resistance proteins (MRPs). Tyto transportéry se převážně uplatňují během hepatobiliární, intestinální a urinární exkrece léčiv a jejich metabolitů. Uptake xenobiotik, fytofarmak a endogenních látek do buněk a systémové cirkulace je dán aktivitou SLC (solute carrier) transportérů, které zahrnují transportéry organických aniontů (OATs), transportéry organických kationtů (OCTs) a polypeptidy transportující organické anionty (OATPs). Tyto transportéry se vyskytují převážně v ledvinách, játrech, tenkém střevě a v mozku a podílejí se na fyziologickém transportu hormonů, steroidů a toxinů a také ovlivňují absorpci a distribuci řady klinicky používaných léčiv. Inhibicí nebo indukcí SLC transportérů léčivy nebo rostlinnými přípravky může být ovlivněna farmakokinetika antibiotik (penicilin), NSAID, statinů (atorvastatin, pravastatin) a protinádorových léčiv (imatinib, methotrexát). Nejznámějším příkladem OAT inhibitoru je probenecid, který ovlivňuje renální exkreci řady léčiv.^{9, 17, 5}

4.1.3 FARMAKODYNAMICKÉ INTERAKCE

Farmakodynamické interakce mění účinek jednoho léčiva (přítomností dalšího) v místě jeho účinku. Někdy léčiva přímo soutěží o konkrétní receptor, ale často se jedná spíše o nepřímou reakci spočívající v ovlivnění postreceptorových dějů, které zahrnují i fyziologické mechanismy. Tyto interakce mohou být aditivní, když podáváme dvě léčiva se stejným farmakologickým účinkem (např. alkohol + kozlíkový extrakt). Ovšem někdy je aditivní efekt také toxický, například při podání dvou léčiv blokujících reuptake serotoninu, což může vést k rozvoji serotoninového syndromu. Další farmakodynamickou interakcí je antagonismus, kdy jsou podána dvě léčiva s protikladným účinkem (např. vyšší příjem vitamínu K + warfarin).^{11, 9}

4.2 ANTRAGLYKOSIDY

Základní látkou antraglykosidů je monomerní antrachinon, který se může redukovat na velmi nestálý antrahydrochinon nebo na poměrně stálý antron. Kromě těchto monomerních látek jsou v rostlinných drogách přítomny i dimerní sloučeniny diantrony.



Obr. č. 1: Základní struktura antraglykosidů¹⁸

Antrachinonové deriváty se vyskytují převážně ve dvouděložných rostlinách v čeledích Rubiaceae, Rhamnaceae, Polygonaceae a Fabaceae a také v některých vřeckovýtrusných houbách (*Penicilium*, *Aspergillus*, *Claviceps*).

Rostlinné drogy s obsahem antraglykosidů se nejčastěji využívají pro své projímavé účinky. Za laxativní účinky jsou zodpovědné aglykony, které se uvolňují z glykosidů činností bakterií v tlustém střevě. Účinné aglykony působí antagonisticky na β_2 adrenergní receptory tlustého střeva, čímž stimulují střevní peristaltiku a mohou tak ovlivnit absorpci řady současně podaných léčiv. Navíc různými mechanismy stimulují sekreci chloridových aniontů a následně i kationtů sodíku a tím zvyšují produkci střevní tekutiny.^{19,20}

4.2.1 BIOLOGICKÁ AKTIVITA ANTRAGLYKOSIDŮ

Laxativní aktivita:

Laxativní vlastnosti antrachinonů jsou typické především pro: *sennae folium*, *rhei radix*, *frangulae cortex*, *rhamni purhianae cortex* a *aloe*. Nejsilnější laxativní až drastické účinky vykazuje *sennae folium*. Rostlinné drogy s obsahem antraglykosidů se řadí mezi kontaktní laxativa a využívají se krátkodobě při léčbě akutní zácpy. Nejsou však vhodné pro dlouhodobou terapii chronické zácpy z důvodu možné poruchy elektrolytické rovnováhy, často dochází zejména ke snížení hladiny draslíku a zvýšení hladiny sodíku. Mimo jiné při dlouhodobém užívání vysokých dávek antraglykosidů se mohou objevit i střevní spasmy.²¹

Antikancerogenní aktivita:

Experimentální *in vitro* a *in vivo* studie zaznamenaly u některých antrachinonů (emodin, aloe-emodin, rhein) antineoplastické účinky, související s inhibicí buněčné proliferace a indukci apoptózy rakovinných buněk. Například physcion a emodin působil cytotoxicky vůči karcinogenním buňkám inhibicí kináz a tyrozináz. Aloe-emodin vykazoval významnou inhibiční aktivitu u myších lymfaticko-leukemických rakovinných buněk.²²

Antimikrobiální aktivita:

Emodin účinně působí na některé druhy patogenů:

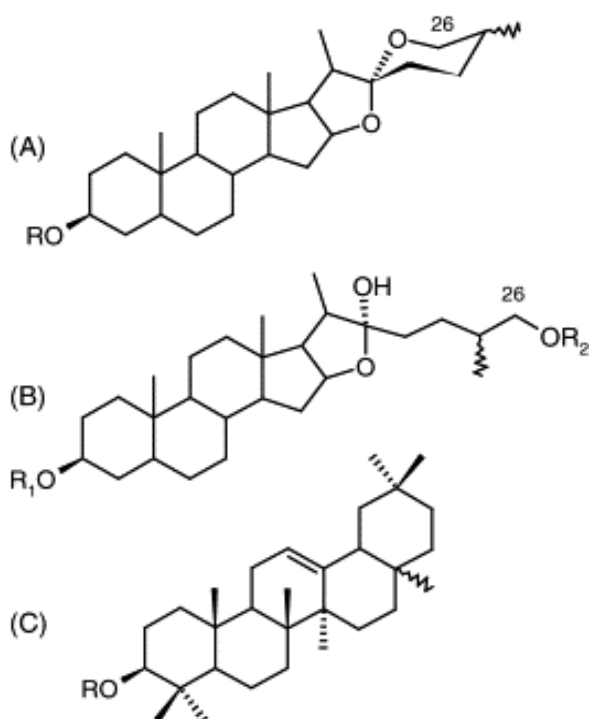
Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* a *Neisseria gonorrhoea*.²²

Antifungální aktivita:

Rhein, physcion, aloe-emodin a chrysophanol izolované z *Rhei rhizoma* vykazují antifungální aktivitu vůči *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes* a *Aspergillus fumigatus* (MIC: 25–250 µg/ml).^{22,23}

4.3 SAPONINY

Saponiny patří mezi rozsáhlou skupinu glykosidů, široce zastoupenou u vyšších rostlin. Skládají se z lipofilního aglykonu (sapogeninu) a hydrofilní cukerné složky. Na základě struktury aglykonu se saponiny rozdělují do dvou skupin na steroidní a triterpenové. Steroidní saponiny se vyskytují téměř výlučně v jednoděložných rostlinách (např. v čeledích Agavaceae, Smilacaceae, Dioscoreaceae, Liliaceae) a jejich základní skelet tvoří 27 uhlíkatý steroidní aglykon spirostan, případně furostan. Významnější skupinou, často zastoupenou ve dvouděložných rostlinách, jsou triterpenické saponiny. Základ triterpenického aglykon tvoří 30 uhlíkatý pentacyklus zpravidla substituovaný v poloze C4 dvěma methylskupinami.²⁴



Obr. č. 2: Základní typy sapogeninů²⁴

(A) steroidní spirostan, (B) steroidní furostan, (C) triterpenický aglykon, R = cukerná složka

Jejich povrchově aktivní vlastnosti je odlišují od ostatních glykosidů. Ve vodě se rozpouštějí za tvorby koloidních roztoků, které třepáním silně pění.²⁴

Ovlivňují resorpci jiných látek, podrážděním střevní sliznice a také svým dispergujícím a emulgujícím působením.¹⁹ U středně polárních perorálně podávaných léčiv a léčiv se sníženou rozpustností ve vodě může dojít vlivem povrchově aktivních saponinů ke zvýšení biologické dostupnosti. Naopak absorpce cholesterolu může být působením některých saponinů snížena.²⁵

4.3.1 BIOLOGICKÁ AKTIVITA SAPONINŮ

Hemolytická aktivita:

Velká část saponinů vykazuje hemolytické vlastnosti a je toxická pro studenokrevné živočichy. Tato schopnost saponinů narušovat membrány erytrocytů vedla k vývoji hemolytických testů pro detekci přítomnosti saponinů v léčivech nebo v rostlinných extraktech. Silná hemolytická aktivita je známá například u saponinu aescinu, obsaženého v *Aeculus hippocastanum*.²⁴

Protizánětlivá aktivita:

Saponiny mají jedinečnou schopnost stimulovat imunitní systém a zvyšovat produkci protilátek a to i v poměrně malých dávkách. Imunostimulační efekt je údajně zprostředkován zvýšenou produkcí cytokinů (interleukiny, interferony).²⁶

U ginsenosidů a kyseliny oleanové byla prokázána protizánětlivá aktivita, která pravděpodobně souvisí se schopností saponinů inhibovat klasickou cestu aktivace komplementu při zánětlivé reakci.²⁷

Expektorační aktivita: (Hederae folium, Liquiritiae radix, Senegae radix, Primulae radix)

Bronchospazmolytický účinek saponinů je dán jejich β_2 – mimetickou aktivitou, čímž se snižuje hladina intracelulárního vápníku buněk průduškové svaloviny. Navíc nepřímým β_2 – mimetickým účinkem se zvyšuje produkce surfaktantu alveolárními buňkami. Surfaktant snižuje viskozitu hlenu a tím usnadňuje jeho vykašlávání.²⁰

Diuretická aktivita: (Henriariae herba, Solidaginis herba)

Diuretický účinek saponinů se vysvětluje inhibicí účinku aldosteronu a Na^+/K^+ ATPázy v ledvinách.²⁰

Antidiabetická aktivita:

Saponiny z různých rostlin vykazují hypoglykemické účinky, které jsou dány jejich schopností zvyšovat plazmatickou hladinu inzulínu, aktivací syntézy glykogenu a inhibicí glukoneogeneze. Regulací plazmatické hladiny glukózy a antioxidační aktivitou přispívají k prevenci rozvoje diabetických komplikací. Navíc díky hypotriglyceridemickým hypocholesterolemickým účinkům snižují riziko rozvoje aterosklerózy u pacientů s diabetem

a také redukuje množství tělesného tuku. Ačkoli se saponiny zdají být vhodnými kandidáty pro léčbu diabetu melitu, z důvodu toxicity některých saponinů jsou zapotřebí ještě další studie.²⁸

Anticholesterolemická aktivita:

Schopnost některých saponinů snižovat sérové hladiny cholesterolu se vysvětluje několika mechanismy. Triterpenické saponiny tvoří nerozpustné komplexy s cholesterolem a tím inhibují jeho absorpci. Dále mohou vznikat velké agregáty se žlučovými kyselinami, čímž se znemožní jejich reabsorpce v tenkém střevě. Následkem toho se zvýší tvorba žlučových kyselin z cholesterolu v játrech a to se opět projeví snížením hladiny sérového cholesterolu.²⁰

Protinádorová aktivita:

Saponiny pravděpodobně indukují apoptózu stimulací cytochromu c v lidských nádorových buňkách.²⁶

Antifungální aktivita:

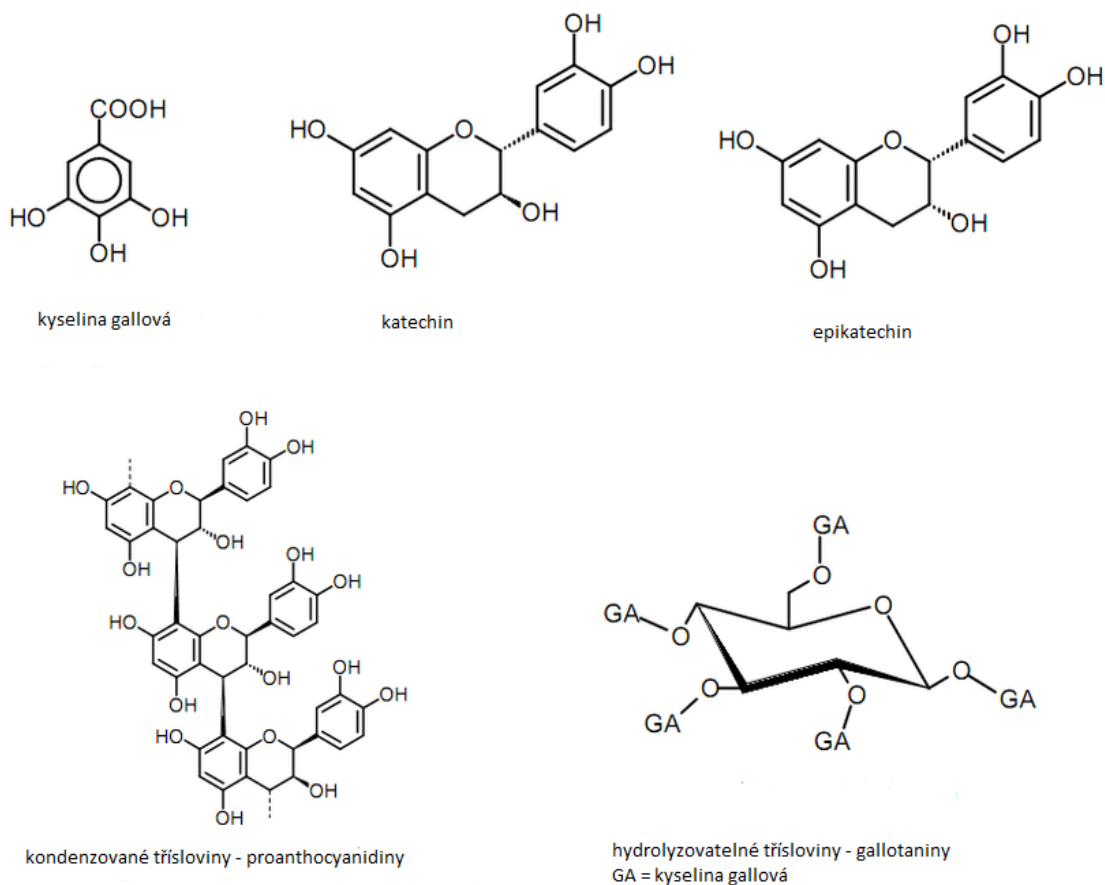
Saponiny vykazují značnou toxicitu vůči mykózám. Antifungální aktivita je pravděpodobně dána interakcí saponinů s membránovými steroly.²⁶

4.4 TŘÍSLOVINY A FENOLICKÉ GLYKOSIDY

Třísloviny jsou polyfenolické látky, které mají schopnost reagovat s proteiny za vzniku nerozpustných sloučenin a často chutnají hořce. Rozdělují se do dvou skupin na hydrolyzovatelné a nehydrolyzovatelné (kondenzované) třísloviny.¹³

Hydrolyzovatelné třísloviny (gallotaniny) jsou estery cukrů s kyselinou gallovou. Spojením gallových kyselin C-C vazbou vznikají ellagenové třísloviny, z nichž následně spontánní laktonizací vzniká kyselina ellagová.¹⁹ Hydrolyzovatelné třísloviny, jak již název napovídá, jsou hydrolyzovány slabými kyselinami a při vysokých teplotách se rozkládají za vzniku hepatotoxického a vysoce dráždivého pyrogalolu.

Kondenzované třísloviny se také označují jako katechiny nebo proanthocyanidiny a patří mezi nejvíce zastoupené rostlinné polyfenoly. Jejich struktura vychází z flavan-3-olů (katechin, gallokatechin, epikatechin, epigallokatechin), kondenzací katechinových jednotek vznikají dimery až oligomery, z nichž dehydratační polymerací vznikají katechinové třísloviny. Tyto třísloviny se těžce hydrolyzují a rozkládají se v kyselém alkoholickém prostředí za vzniku červených pigmentů flobafenů.^{29,25}



Obr. č. 3: Základní struktury tříslovin³⁰

V posledních letech je tříslovinám (zejména proanthocyanidinům) a jejich monomerům věnována značná pozornost z důvodu příznivého působení na lidský organismus.²⁹ Těmto látkám jsou připisovány venotonické a antihemoroidové účinky, které jsou dány především jejich protizánětlivou a antioxidační aktivitou. Na gastroprotektivních účincích tříslovin se kromě antiflogistické aktivity podílí i jejich schopnost inhibovat žaludeční H⁺/K⁺ ATPázu. Významné jsou také antidiarrhoické účinky tříslovin, vyvolané nejen jejich adstringentní aktivitou, ale také inhibicí chloridového CFTR kanálu, čímž se snižuje sekrece střevní tekutiny a zahušťuje se obsah střev.²⁰

4.4.1 BIOLOGICKÁ AKTIVITA TŘÍSLOVIN

Antioxidační aktivita:

Antioxidační aktivita tříslovin je dána jejich schopností inhibovat lipooxygenázu (ellagotanniny) a zachycovat hydroxylové, peroxidové a superoxidové radikály (proanthocyanidiny).²⁹

Kardioprotektivní účinky:

Volné radikály a oxidační stres přispívají k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, zvyšují riziko městnavého srdečního selhání, kardiomyopatie, hypertrofie, aterosklerózy a ischemické choroby srdeční. Flavan-3-oly mohou interferovat s patogenezi kardiovaskulárních poruch svým antioxidačním, antitrombogenním a protizánětlivým působením. Proanthocyanidiny a monomery flavan-3-olů také přispívají k snížení plazmatické hladiny cholesterolu, inhibují oxidaci LDL cholesterolu a aktivací endoteliální syntázy oxidu dusnatého zabraňují adhezi a agregaci krevních destiček a následné tvorbě krevních sraženin.³¹

Antimikrobní aktivita:

Proanthocyanidiny a hydrolyzovatelné třísloviny ovlivňují bakteriální růst řadou mechanismů. Inhibují metabolismus většiny bakterií tím, že odebírají esenciální mikrobiální substráty (např. tvorbou komplexů s železem) a narušují cytoplazmatickou membránu bakterií. Navíc mohou interferovat s polypeptidy mikrobiální buněčné stěny a zapříčinit tak ztrátu funkce membránových proteinů.

Randomizované studie potvrdily, že brusnicové proanthocyanidiny inhibují adhezi *E. coli* k epitelu močových cest a tím zabraňují rozvoji infekce. U hydrolyzovatelných tříslovin byla zaznamenána účinnost proti *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Helicobacter pylori* a také antiherpetická aktivita.²⁹

4.5 ALKALOIDY

Alkaloidy jsou dusíkaté látky zásaditého charakteru, které jsou obsažené v mnoha rostlinných čeledích: Apocynaceae, Asteraceae, Berberidaceae, Boraginaceae, Buxaceae, Euphorbiaceae, Fabaceae, Fumariaceae, Lauraceae, Menispermaceae, Papaveraceae, Rubiaceae, Rutaceae a Solanaceae. V pletivech rostlin se alkaloidy vyskytují jako ve vodě rozpustné soli organických kyselin a estery (např. atropin, skopolamin, kokain, akonitin) nebo mohou být navázané na třísloviny (chinonová kůra) a cukry (glykoalkaloidy rodu *Solanum*). Bylo izolováno více než 10000 různých typů alkaloidů s odlišnými terapeutickými vlastnostmi.^{25,32}

Výchozími látkami pro biosyntézu alkaloidů jsou aminokyseliny (fenylalanin, tyrosin, tryptofan, histidin, ornithin, lysin), na jejichž základě se alkaloidy rozdělují na několik skupin:

Pyridinové, piperidinové a pyrolizidinové alkaloidy (deriváty L-ornithinu a L-lysinu):

Nejnámějším příkladem pyridinových alkaloidů je nikotin. Z bolehlavu plamatého se izoluje velmi jedovatý piperidinový alkaloid koniin. Dalšími zástupci této skupiny alkaloidů jsou lobelin, piperin, chavicin a arekolin.^{13,19}

Fenylalkylaminové alkaloidy (protoalkaloidy):

U této skupiny alkaloidů není dusík součástí heterocyklického kruhu. Známým zástupcem je efedrin, který působí jako bronchodilatátor, stimuluje centrální nervový systém a způsobuje vazokonstrikci. Dalším protoalkaloidem je kapsaicin izolovaný z *Capsicum annuum* a kolchicin obsažený v *Colchicum autumnale*.^{13,19}

Isochinolinové alkaloidy (deriváty L-tyrosinu):

Opium, což je zaschlá šťáva z nezralých makovic máku setého, obsahuje více než 30 alkaloidů včetně morfinu, kodeinu, thebainu, papaverinu a noskapinu. Morfin je známý pro svou schopnost tišit bolest. Dalšími zástupci této skupiny jsou chelidonin, cefaelin, emetin, berberin, berbamin a hydrastin. Isochinolinové alkaloidy působí značně antibakteriálně.^{13,19}

Chinolinové alkaloidy (deriváty L-tryptofanu):

Nejdůležitějšími zástupci této skupiny jsou alkaloidy chinin, chinidin, cinchonin a cinchonidin izolované z *Cinchonae cortex* a graveolin obsažený v *Rutae herba*.

Indolové alkaloidy (derivát L-tryptofanu):

Tato skupina zahrnuje řadu významných alkaloidů, za zmínku stojí například alkaloidy izolované z *Rauwolfia serpentina* – yohimbin, ajmalin a reserpin, který se v minulosti používal při léčbě hypertenze. Dalšími důležitými zástupci jsou také vinkristin a vinblastin z *Catharanthus rosues*, které se používají při terapii karcinomů.^{13,19}

Tropanové alkaloidy (deriváty L-ornithinu):

Typickým zástupcem této skupiny je hyoscyamin získaný například z rulíku zlomocného. Hyoscyamin působí anticholinergně a dříve se používal k rozšíření zornic během optického vyšetření. Významný je také alkaloid skopolamin a atropin, vznikající racemizací hyoscyaminu. Z listů *Erythroxylum coca* se izoluje euforizačně působící alkaloid kokain.^{13,19}

Xantinové alkaloidy (starším názvem purinové deriváty):

K této skupině alkaloidů patří velmi známé a často užívané látky jako je například theofylin a kofein. Tyto alkaloidy jsou obsažené například v *Camellia sinensis*, *Coffea arabica* a *Theobroma cacao*, v malém množství mají příznivý vliv na lidské zdraví, ovšem vysoké dávky mohou naopak působit škodlivě.^{13,19}

5 SPECIÁLNÍ ČÁST

5.1 INTERAKCE VYBRANÝCH ROSTLIN S OBSAHEM ANTRAGLYKOSIDŮ

FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE:

Farmakokinetické interakce antraglykosidů se projevují zejména na úrovni absorpce.

Nedávná experimentální studie zaznamenala, že antraglykosidy zejména rhein, emodin a aloe-emodin snižují uptake některých léčiv (např. β -laktámových antibiotik, nesteroidních antiflogistik, diuretik a antivirotik) ze systémové cirkulace do proximálních tubulů ledvin inhibicí renálních transportérů OAT1 a OAT3, čímž se snižuje renální exkrece těchto léčiv. Částečně mohou také ovlivnit metabolismus současně podaných léčiv inhibicí izoenzymů CYP2D6, CYP1A2 a CYP3A4.^{33,39}

FARMAKODYNAMICKÉ INTERAKCE:

Farmakodynamické interakce antraglykosidů souvisí s jejich mechanismem účinku a objevují se zejména při dlouhodobém užívání těchto látek. Antraglykosidy mohou vzájemně interagovat s léčivými látkami, která ovlivňují hladinu draslíku, například s diuretiky (chlorotiazid, chlortalidon, hydrochlorotiazid, furosemid). Hypokalémie vyvolaná působením antraglykosidových laxiv může také zvyšovat toxicitu digoxinu. Při současném podání antraglykosidů v kombinaci se systémovými kortikosteroidy (hydrokortizon, dexametazon) se zvyšuje riziko vzniku pseudohyperaldosteronismu v důsledku zvýšené hladiny sodíku.³³

5.1.1 ALOE - *ALOE BARBADENSIS*, *ALOE FEROX* (Aloaceae)

Aloe se získává vysušením exudátu (latexu), který vytéká z listu po nařznutí vnějšího okraje listu. Hlavními obsahovými látkami jsou antrachinonové glykosidy, které zahrnují barbaloin (aloin), což je glykosid aloe-emodinu. Dále jsou zde obsaženy minoritní glykosidy jako aloinosid A a aloinosid B.

Aloe se nejčastěji používá vnitřně jako laxativum. Inaktivní glykosid emodin je přeměněn na aktivní aglykon až ve střevě působením střevní mikroflóry.

Na základě výsledků *in vitro* studií aloe inhibuje izoenzymy CYP3A4 a CYP2D6, ovšem podle odhadované inhibiční hodnoty IC₅₀ aloe významně neovlivňuje metabolismus léčiv v lidském organismu.³⁴ Interaguje s řadou léčiv, která snižují hladinu draslíku (např.

kortikosteroidy a diuretika) nebo s léčivy, u kterých snížení draslíku zvyšuje toxicitu (např. digoxin). Dopad těchto interakcí však není příliš klinicky významný.

Aloe + kortikosteroidy

Při dlouhodobém užívání aloe se mohou objevit chronické průjmy, které způsobují nadměrné ztráty vody a draslíku a vedou k metabolické acidóze. Systémové kortikosteroidy s mineralokortikoidním účinkem způsobují zadržování vody a sodíku a zároveň snižují hladinu draslíku. U pacientů léčených kortikosteroidy může tedy dojít k hypokalémii při pravidelném užívání látek s obsahem antrachinonů. Ačkoli nejsou k dispozici zprávy popisující klinicky významné případy při nadužívání aloe v kombinaci se systémovými kortikosteroidy, riziko hypokalémie je zvýšené.⁹

Aloe + digoxin

Hypokalémie vyvolaná nadměrným užíváním antrachinonových laxativ (aloe) pravděpodobně zvyšuje riziko rozvoje toxicity kardioaktivních glykosidů a může způsobit srdeční arytmií.⁹

Aloe + kličková a thiazidová diuretika

U pacientů užívajících tato diuretika, která zvyšují vylučování draslíku, v kombinaci s nadměrným množstvím antrachinonových látek se mohou projevit aditivní zvýšené ztráty draslíku.³⁵

Aloe + laxativa

Antrachinony z aloe vykazují stimulační laxativní aktivitu. Studie provedené na myších ukazují, že aloe zvyšuje obsah střevní vody, stimuluje sekreci hlenu a zvyšuje střevní peristaltiku. Ve srovnání s ostatními laxativy působí dráždivě na střevní sliznici a dlouhodobé užívání může způsobit elektronovou dysbalanci a to převážně deplecí draselných solí. V kombinaci s jinými laxativy dochází k aditivnímu účinku, který se může projevit ostrou bolestí.³⁶

5.1.2 ALOE VERA - (Aloaceae)

Kromě aloe – latexu se využívá také *Aloe vera* gel, který je ve slizovité tkáni uvnitř listu a obsahuje převážně polysacharidy, glykoproteiny, steroly, saponiny, organické kyseliny, vitamíny A, C, E, B, minerály a pouze stopy antrachinonů. Používá zejména topicky na hojení

drobných poranění, popálenin a v kosmetice. Vykazuje protizánětlivé, imunomodulační a antibakteriální vlastnosti. Vnitřně podaná *Aloe vera* působí imunostimulačně a měla by mít také slabě analgetické, antioxidační a antidiabetické účinky.^{9,36}

***Aloe vera* + antidiabetika**

U pacientů s diabetem, kteří užívali *Aloe vera*, byla zaznamenána výrazná redukce krevního cukru a zlepšení lipidového profilu. Nutrigenomické studie prokázaly, že hypoglykemické a inzulin senzitivní vlastnosti *Aloe vera* jsou dány snížením akumulace tuků v játrech a zlepšením inzulinové signální dráhy v tukové tkáni. Tento hypoglykemický potenciál *Aloe vera* může být příčinou interakcí s antidiabetiky. Navíc aloe mírně inhibuje izoenzymy CYP3A4 a CYP2D6, které metabolizují některá antidiabetická léčiva (například pioglitazon a repaglinid jsou substráty CYP3A4).²

Šťáva z *aloe vera* také snižuje hladinu cukru v krvi u pacientů s diabetem, kteří užívají glibenklamid.⁹ Jednoduše zaslepená studie kontrolovaná placebem u 72 diabetiků druhého typu zjistila, že glibenklamid v kombinaci s orálním aloe gelem mnohem efektivněji snižuje hladinu krevního cukru. Pacienti během studie užívali 5 mg glibenklamidu dvakrát denně a jednu polévkovou lžici aloe gelu. Hladina glukózy v krvi nalačno znatelně klesla již za dva týdny.³⁶

***Aloe vera* + vitamíny**

Aloe (gel i latex) zlepšuje absorpci a zvyšuje plazmatickou koncentraci vitamínu C, vitamínu E a vitamínu B12. Randomizovaná placebem kontrolovaná studie zkoumala vliv aloe gelu a latexu na biodostupnost vitamínu C (500 mg) a B12 (1 mg). Výsledky studie potvrdily zvýšení plazmatické koncentrace u obou vitamínů, ovšem výraznější vliv na biodostupnost byl zaznamenán u aloe gelu. Totéž bylo prokázáno i pro lipofilní vitamín E dvojitě zaslepenou studií. Mechanismus, kterým aloe zlepšuje biodostupnost vitamínů, není plně objasněn. Předpokládá se, že vazbou polysacharidů aloe na žaludeční sliznici se zlepší absorpce vitamínů a zvýší se tak jejich biodostupnost. Z této kombinace by mohli profitovat zejména starší lidé, s věkem totiž dochází ke snížení absorpce mnoha vitamínů, častá je také polypragmazie a nižší příjem pestré stravy.^{37,38}

5.1.3 SENNA – *CASSIA SENNA* (Fabaceae)

Hlavními obsahovými látkami jsou antrachinonové glykosidy (sennosidy A, B, C, D, rhein, dianthron). Usušené listy senny jsou často obsaženy v čajových laxativních směsích a vykazují velmi silné projímavé účinky.⁹

Senna + kortikosteroidy

Sena v kombinaci s kortikoidy zvyšuje riziko rozvoje hypokalémie (viz aloe). Dále se předpokládá, že senna snižuje absorpci orálních kortikosteroidů tím, že urychluje gastrointestinální transport léčiv.⁹

Senna + digoxin

Porucha elektrolytové rovnováhy (hypokalémie) vyvolaná kombinací těchto látek může zvyšovat toxicitu digoxinu.⁹ (viz aloe)

Senna + chinidin

Plazmatická hladina chinidinu může být snížena působením antrachinonových laxativ. Během klinické studie provedené u sedmi pacientů se srdeční arytmií, kteří užívali 500 mg chinidin bisulfátu dvakrát denně senna snížila plazmatickou hladinu chinidinu o 25 %. Tato redukce může být klinicky významná u arytmiiků, kteří jsou léčeni nízkými dávkami chinidinu.⁹

5.1.4 REVEŇ - *RHEUM PALMATUM* (Polygonaceae)

Reveň dlanitá (*Rheum palmatum*) je již tisíce let používána v tradiční čínské medicíně. Důležitými obsahovými látkami kořene reveně jsou zejména antrachinonové deriváty zahrnující rhein, emodin, aloe-emodin, chrysophanol a physcion.

In vitro studie zaznamenaly, že tyto antrachinony inhibují aktivitu lidského OAT1 a OAT3, ale nejsou substráty těchto transportérů, tudíž jimi nejsou transportovány. Rhein, emodin a aloe - emodin dokonce vykazovaly silnější inhibiční vliv na OAT1 a OAT3 než probenecid. Transportéry organických aniontů (OATs) se podílejí na renální tubulární sekreci organických aniontů a hrají důležitou roli v distribuci a eliminaci řady strukturně odlišných exogenních a endogenních sloučenin. Těmito transportéry je také transportováno mnoho důležitých léčiv, jako jsou například β -laktámová antibiotika, NSAD, diuretika a antivirotika. V bazolaterální membráně proximálních tubulů ledvin jsou převážně exprimovány transportéry OAT1 a OAT3, které zprostředkovávají uptake aniontových substrátů ze systémové cirkulace do

proximálních tubulů. Inhibicí OAT1 a OAT3 tedy může být ovlivněna farmakokinetika léčiv, která jsou z organismu vylučována močí, často také dochází k akumulaci těchto léčiv a k následnému vystupňování případných nežádoucích účinků.³⁹

Reveň + furosemid

Inhibiční vliv antrachinonů na aktivitu OAT1 a OAT3 byl následně potvrzen i během *in vivo* studie u myši. Nejúčinnějším inhibitorem těchto transportérů byl rehin, který má relativně vysokou plazmatickou koncentraci po perorálním podání na rozdíl od ostatních antarachinonů. Experimentální studie zkoumala interakce mezi rheinem a diuretikem - furosemidem, jenž je substrátem OAT1 i OAT3. Rhein v dávce 100 mg/kg zvýšil AUC furosemidu u myši 1,65krát. Farmakokinetika furosemidu byla ovlivněna i po podání reneňového extraktu. Jednorázové užití reneňového extraktu zvýšilo hodnotu AUC furosemidu u myši o 32 % a opakované podání o 52 %.

Na základě výsledků těchto experimentálních studií lze předpokládat, že rehin a reneňové extrakty ovlivňují farmakokinetiku substrátů OAT1 a OAT3 a pacienti, kteří užívají tato léčiva v kombinaci s reneňovými přípravky by měly být monitorováni z důvodu potenciálních interakcí.³⁹

Reveň + cyklosporin

Cyklosporin je významným imunosupresivem s úzkým terapeutickým indexem, je často předepisován v prevenci rejekce štěpu u pacientů po transplantaci a také pro léčbu revmatoidní artritidy a lupénky. Hladina cyklosporinu v krvi by měla být u pacientů pečlivě sledována, aby se redukovaly možné nežádoucí vedlejší účinky spojené s terapií, jako je nefrotoxicita, hepatotoxicita a neurotoxicita. Cyklosporin je známým substrátem P-glykoproteinu a CYP3A4 a jeho biodostupnost, účinnost a také případná toxicita může být ovlivněna při současném podání s modulátory P-gp a CYP3A4.

Experimentální *in vivo* studie zkoumala vliv reneň na farmakokinetiku cyklosporinu. Během této studie byl myším podán cyklosporin v kombinaci s jednorázovou dávkou 0,25 mg/kg reneň, která zapříčinila výrazné snížení c_{max} a AUC léčiva o přibližně 42,2 % a 48,3 %. Podobné výsledky byly zaznamenány i u vyšší dávky 1 mg/kg reneň v kombinaci s cyklosporinem, kdy došlo ke snížení c_{max} a AUC o 58 % a 48,3 %.

Výrazné snížení systémové expozice a perorální biodostupnosti cyklosporinu bylo pravděpodobně způsobeno aditivním indukčním působením reneň na aktivitu P-gp a

CYP3A4. Pacienti léčení makrolidovými imunopresivy (substráty P-gp a CYP3A4) jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus a everolimus, by se proto měli raději vyhnout současnému užívání rešetňových přípravků.⁴⁰

5.1.5 TŘEZALKA – *HYPERICUM PERFORATUM* (Hypericaceae)

Hlavními obsahovými látkami třezalkové nati jsou antrachinony – naftodianthrony (hypericin, pseudohypericin) a prenylované floroglucinoly (hyperforin), dále jsou v droze přítomny flavonidy (hyperosid, kvercetin, rutin, kvercitrin) a katechinové třísloviny.¹⁹

Třezalková nať se používá jako antidepresivum k léčbě mírnějších forem deprese, afektivní poruch, úzkosti a nespavosti. Antidepresivní účinek třezalky je dán především obsahem hyperforinu, který inhibuje zpětné vychytávání (re-uptake) neuromediátorů – serotoninu, noradrenalinu, dopaminu, glutamátu a GABA v centrálním nervovém systému. Hypericin je fotodynamicky aktivní tmavě červený pigment uložený ve žlázkách, které jsou viditelné na listech, stoncích a květech třezalky ve formě tmavých teček. *In vitro* studie zaznamenaly inhibiční vliv hypericinu na aktivitu MAO-A a MAO-B, nicméně z důvodu nízkého množství hypericinu v čerstvé droze se tento účinek při obvyklých terapeutických dávkách pravděpodobně neprojeví. Dále se droga používá i topicky pro své adstringentní vlastnosti dané obsahem tříslovin.

Třezalka indukuje aktivitu několika izoenzymů cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19) a efluxního transportéru P-glykoproteinu. Může tedy docházet k farmakokinetickým interakcím s řadou léčiv, která jsou těmito enzymy metabolizována (např. warfarin, digoxin, theofylin, antikonvulziva, perorální kontraceptiva a antidepresiva). Klinicky nejvýznamnější je indukce CYP3A4, která souvisí s aktivitou hyperforinu a vede ke snížení hladiny léčiv metabolizovaných tímto izoenzymem (např. midazolam), dále indukce CYP2C19 (např. inhibitory protonové pumpy, fenytoin) a CYP2C9 (např. warfarin). Klinicky méně významné jsou indukce CYP2C8 (antidiabetika), CYP1A2 (kofein, theofylin) a CYP2D6 (dextrometorfan, tricyklická antidepresiva).^{9,19,33}

Většina farmakokinetických lékových interakcí s třezalkou je dána obsahem hyperforinu. Hyperforin působí agonisticky na jaderný receptor PRX, který stimuluje transkripci genu cytochromů P450 a efluxních transportérů v játrech a ve střevě, což má za následek redukcí účinku řady léčiv, snížením biodostupnosti a zvýšením systémové clearance.

Kontrolované klinické studie prokázaly, že významné lékové interakce léčivých přípravků s extrakty třezalky se objevují až při denní dávce hyperforinu vyšší než 3 mg. Produkty

s denní dávkou hyperforinu menší než 1 mg jsou doporučovány k minimalizaci rizika interakcí se substráty CYP 3A4 a P-glykoooproteinem. Pro zaručení efektivního a bezpečného užívání třezalkových přípravků, by měl být obsah hyperforinu vyznačen na obalu přípravku.^{9,36,41}

Farmakodynamické interakce třezalky jsou dány inhibicí zpětného vychytávání serotoninu, v kombinaci se serotoninergními léčivými (bupropion, SNRI, SSRI, triptany) může dojít k rozvoji serotoninového syndromu.^{9,36}

Třezalka + antiepileptika

Třezalka mírně zvyšuje clearance karbamazepinu při jednorázovém podání, při pravidelném užívání léčiva však není jeho farmakokinetika třezalkou ovlivněna. Klinická studie potvrdila snížení AUC jednorázové dávky 400 mg karbamazepinu o 21 % po čtrnáctidenním podávání 300 mg třezalky třikrát denně. Tato interakce byla pravděpodobně způsobena indukcí CYP3A4, avšak není klinicky významná.

Interakce mezi fenobarbitalem/fenytoin a třezalkou dosud nejsou plně objasněny. Předpokládá se, že třezalka urychluje metabolismus těchto léčiv indukcí CYP2C19 a tím snižuje účinek terapie. Pacientům je tedy doporučováno vyvarovat se užívání třezalkových přípravků při léčbě těmito antikonvulzivy.^{42,43}

Třezalka + benzodiazepiny

Dlouhodobé užívání třezalky snižuje plazmatickou hladinu perorálně podávaného alprazolamu, midazolamu a quazepamu prostřednictvím indukce CYP3A4.

Klinické studie prokazují, že rozsah indukce CYP3A4 přímo souvisí s obsahem hyperforinu. Extrakt třezalky obsahující 41mg denní dávky hyperforinu snížil biodostupnost midazolamu až o 80 %. Naopak extrakt s obsahem 0,06 mg hyperforinu/den vedl ke snížení biodostupnosti o pouhých 11 %. V mnoha případech došlo ke snížení maximální plazmatické koncentrace léčiva až po delší době užívání třezalkových extraktů. V otevřené studii jednorázová dávka 900 mg třezalky výrazně neovlivnila farmakokinetiku midazolamu. Ovšem stejná denní dávka (900 mg) třezalky užívaná po dobu čtrnácti dnů snížila AUC léčiva až o 50 %.^{41,9}

Třezalka + blokátory kalciového kanálu

Třezalka výrazně snižuje biodostupnost nifedipinu a verapamilu indukci jejich metabolismu prostřednictvím izoenzymu CYP3A4. Klinická studie zaznamenala snížení AUC jednorázové perorální dávky 10 mg nifedipinu o 45 % po čtrnáctidenním užívání třezalkového přípravku s obsahem 0,3 % hypericinu a 5 % hyperforinu. U 24 mg verapamilu došlo po čtrnáctidenním podávání třezalky s obsahem 3-6 % hyperforinu k poklesu hodnoty AUC až o 80 %. Klinické důsledky těchto interakcí zatím nejsou plně objasněny. U pacientů užívajících třezalku v kombinaci s BKK by měla být zajištěna pravidelná kontrola krevního tlaku a tepové frekvence a v případě potřeby upravena dávka léčiva.^{44,45}

Třezalka + imunosupresiva

Třezalka snižuje biodostupnost cyklosporinu a takrolimu indukci izoenzymu CYP3A4. Dále se předpokládá, že třezalka ovlivňuje i střevní reabsorpci těchto léčiv indukci lékového transportéru P-glykoproteinu. Studie u jedenácti pacientů po transplantaci ledvin zkoumala vliv čtrnáctidenního podávání 600 mg třezalky na farmakokinetiku cyklosporinu. K výraznému snížení plazmatické hladiny léčiva došlo již po třech dnech současného užívání s třezalkou. Po deseti dnech pacienti vyžadovali téměř dvojnásobnou denní dávku léčiva k dosažení terapeutických hladin. V některých případech několika týdenní užívání třezalky vedlo až k rejekci transplantátu. Pacientům léčeným cyklosporinem je tedy doporučováno vyhnout se současnému užívání třezalkových přípravků.⁴⁶ Podobné výsledky po čtrnáctidenním užívání třezalky byly zaznamenány i u pacientů léčených takrolimem.⁴⁷

Podle farmakokinetických studií je rozsah interakce mezi cyklosporinem a třezalkou opět ovlivněn obsahem hyperforinu. Pacienti po transplantaci ledvin užívající extrakt třezalky s obsahem 7 mg denní dávky hyperforinu měli o 45 % nižší biodostupnost cyklosporinu než pacienti užívající extrakt s obsahem 0,45 mg hyperforinu denně.⁴¹

Třezalka + digoxin

Třezalkové přípravky výrazně snižují absorpci digoxinu indukci střevního lékového transportéru P-glykoproteinu již během deseti dnů. Klinické studie na zdravých dobrovolnících prokázaly snížení hladiny léčiva při současném užívání třezalky o 25-37 % v závislosti na obsahu hyperforinu. Významné lékové interakce byly patrné jen u přípravků s vyšším obsahem hyperforinu. Třezalkové čaje, džusy a olejové extrakty obsahující méně než 5 mg denní dávky hyperforinu farmakokinetiku léčiva výrazně neovlivnily. Redukcí sérových

hladin digoxinu může dojít k rozvoji arytmie nebo dokonce až k srdečnímu selhání, proto by pacienti při léčbě digoxinem neměli konzumovat třezalkové doplňky.^{48,49}

Třezalka + inhibitory HIV proteázy

Třezalka způsobuje výraznou redukci sérové hladiny indinaviru indukci izoenzymu CYP3A4 a P-gp a pravděpodobně i dalších inhibitorů HIV proteázy a inhibitorů reverzní transkriptázy, což může zapříčinit selhání léčby u HIV pozitivních pacientů.

Klinická studie zaznamenala pokles průměrné hodnoty AUC o 54 % a snížení minimální sérové hladiny léčiva až o 81 % u osmi zdravých dobrovolníků. Účastníkům studie bylo nejprve dva dny podáváno 800 mg indinaviru k dosažení požadované hladiny léčiva, poté dalších čtrnáct dnů užívali 900 mg třezalkového extraktu a šestnáctý den opět 800 mg léčiva. Podobné výsledky vedoucí k indukci metabolismu léčiva přinesla i *in vivo* studie, během které došlo u myši ke snížení AUC indinaviru až o 85 % po patnáctidenním podávání 150 mg nebo 300 mg třezalky.^{50,51}

Třezalka + hormonální kontracepce

Ethinylestadiol a progestiny obsažené v hormonální antikoncepci jsou substráty cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2C9) a třezalka je silným induktorem CYP3A4 a slabým induktorem CYP2C9. Potencionálně tedy může docházet k interakcím mezi třezalkou a hormonální kontracepcí. Některé klinické studie prokázaly zvýšený růst folikul a následnou ovulaci, nemenstruační krvácení nebo alespoň změnu farmakokinetických vlastností kontracepce, spočívající ve snížení koncentrace hormonů (zejména ethinylestradiolu), což může mít za následek selhání účinnosti perorální kontracepce a zapříčinit tak neplánované otěhotnění.⁵²

Jedna ze studií zjišťovala vliv interakce mezi třezalkou a hormonální antikoncepcí u dvanácti zdravých žen (27 let ± 7 let), které užívaly kombinovanou perorální antikoncepci (COC) alespoň 3 měsíce před zahájením studie. Studie sledovala vliv třezalky na hormonální antikoncepci v průběhu tří menstruačních cyklů. Během prvního cyklu účastnice užívaly pouze kombinovanou perorální antikoncepci s obsahem 35 µg ethinylestradiolu a 1 mg norethisteronu. Ve druhém a třetím cyklu bylo k antikoncepci přidáno 300 mg třezalky (s obsahem 0,3 % hypericinu) užívané třikrát denně. Při podávání třezalky společně s COC se objevilo průlomové krvácení u sedmi z dvanácti zúčastněných. Krevní vzorky odebrané během cyklu 1 a 3 prokázaly snížení poločasu rozpadu u ethinylestradiolu z 23,4 h (u COC samostatně) na 12,2 h. (COC + třezalka). Pro Norethisteron byla kombinace třezalky a

perorální antikoncepce spojena se zvýšením clearance (L/h) z 8,2 na 9,5 a také se snížením c_{max} (mg/L) z 17,4 na 16,4.

Podobné výsledky přinesla i jednoduše zaslepená sekvenční studie u 16 zdravých žen v reprodukčním věku, které užívaly kombinovanou perorální antikoncepci (EE 20 μ g/ NE 1mg) společně s 300 mg třezalky (0,3 % hypericinu) třikrát denně. U 56 % žen se objevilo průlomové krvácení a u 44 % bylo zaznamenáno zvětšení folikul na více než 30 mm v průměru.⁵² Randomizovaná kontrolní studie zaznamenala snížení AUC desogestrelu až o 40 % a pokles c_{max} o 20 % u antikoncepce s nízkou dávkou hormonu ethinylestradiol/desogestrel 20/150 μ g v kombinaci s třezalkou.⁵³

Třezalkové extrakty s obsahem 20 – 27 mg denní dávky hyperforinu měly výrazný vliv na koncentraci progesteronu, obzvláště u hormonální kontracepce s nízkým obsahem tohoto hormonu. Ovšem extrakt obsahující 650 μ g hyperforinu ovlivnil koncentraci hormonu jen minimálně.⁴¹ Pro potvrzení klinických dopadů těchto interakcí jsou však potřeba ještě větší klinické studie.

Třezalka + warfarin

Warfarin je antikoagulačním léčivem s úzkým terapeutickým indexem a existuje jako racemická směs R- a S-enantiomerů. R-warfarin je metabolizován převážně izoenzymem CYP1A2 a CYP3A4 a účinnější S-warfarin je substrátem CYP2C9.

Třezalka urychluje metabolismus warfarinu indukcí těchto izoenzymů (zejména CYP2C9), čímž dochází ke snížení antikoagulačního účinku léčiva a poklesu hodnoty INR mimo terapeutické rozmezí. Randomizovaná studie zaznamenala snížení AUC jednorázové dávky warfarinu (25mg) o 25 %, během tří týdnů užívání třezalky s obsahem 825 μ g hypericinu a 12,5 mg hyperforinu. Tato interakce byla potvrzena i během klinické studie u dvanácti zdravých mužů, kdy třezalka výrazně zvýšila clearance obou enantiomerů warfarinu a zapříčinila tak snížení biodostupnosti a farmakologického účinku léčiva.^{54,55}

Ačkoli většina případů potvrdila klinicky významnou interakci mezi třezalkou a warfarinem spojenou s poklesem INR. U osmdesáti pěti letého muže po infarktu myokardu, s hypertenzí a fibrilací síní, vzájemná kombinace těchto látek způsobila gastrointestinální krvácení a naopak zvýšení INR.¹⁰

Třezalka + inhibitory protonové pumpy

Třezalka urychluje metabolismus omeprazolu indukci CYP2C19 a CYP3A4, což může vést ke snížení účinku léčiva.

Byla provedena klinická studie, během které bylo dvanácti zdravým dobrovolníkům čtrnáct dní podáváno 300 mg třezalky třikrát denně a patnáctý den užili 20mg omeprazolu. Prokázalo se, že třezalka snížila AUC omeprazolu a to přibližně o 40 %.⁵⁶

Třezalka + opioidy

Třezalka snižuje plazmatickou hladinu metadonu a pravděpodobně i dalších opioidů metabolizovaných CYP3A4 (buprenorfin, fentanyl, alfentanyl). Klinická studie u pacientů léčených metadonem zaznamenala snížení plazmatické koncentrace léčiva až o 60 % po 47 dnech užívání 900 mg třezalky. U některých pacientů se dokonce objevily i příznaky abstinčního syndromu.⁵⁷

Oxykodon je metabolizován izoenzymem CYP3A4 na noroxykodon a CYP2D6 na analgeticky působící oxymorfon. Třezalka urychluje převážně přeměnu oxykodonu na noroxykodon indukci CYP3A4, proto analgetický účinek léčiva není třezalkou významně ovlivněn. Zkřížená studie potvrdila snížení AUC a c_{max} jednorázové dávky oxykodonu (15 mg) vlivem třezalky o 50 % a 29 %, maximální plazmatická koncentrace metabolitu noroxykodonu se zvýšila asi o 50 %.⁵⁸

Třezalka + statiny

Třezalka mírně snižuje sérovou hladinu a účinnost simvastatinu a atorvastatinu indukci CYP3A4 a P-glykoproteinu, což může vést ke zvýšení celkového cholesterolu a LDL cholesterolu u pacientů s hypercholesterolemií. Pravastatin není metabolizován izoenzymem CYP3A4, proto třezalka jeho farmakokinetiku neovlivňuje.

Během placebem kontrolované studie u zdravých dobrovolníků došlo vlivem třezalky ke snížení AUC simvastatinu až o 62 %. Výsledky zkřížených studií u simvastatinu a atorvastatinu v kombinaci s třezalkou zaznamenaly u hypercholesterolemických pacientů zvýšení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu přibližně o 0,5 mmol/L.^{59,60}

Dále byl zaznamenán případ staršího muže s hyperlipidemií, léčeného Rosuvastatinem, který užíval ke zmírnění poruch spánku třezalku. Vzájemná interakce také způsobila zvýšení celkového cholesterolu a LDL cholesterolu mechanismem indukce CYP2C9 a CYP2C19.¹⁰

Třezalka + theofylin

Dlouhodobé užívání třezalkových přípravků (více než 4 týdny) může snížit plazmatickou hladinu theofylinu indukci CYP1A2. Tato interakce však není příliš klinicky významná.

Byl zaznamenán případ, kdy žena stabilizovaná theofylinem (300 mg dvakrát denně) vyžadovala zvýšení dávky léčiva až na 800 mg, aby bylo dosaženo požadované sérové hladiny (9,2 mg/l) theofylinu. Následně se zjistilo, že pacientka současně každý den dva měsíce užívala doplňky stravy s obsahem hypericinu (0,3 %). Po vysazení třezalky se hladina theofylinu zvýšila až na 19,6 mg/l a bylo tedy možné opět snížit dávku léčiva.⁹

Třezalka + klopidogrel

Třezalka urychluje přeměnu proléčiva klopidogrelu na jeho aktivní metabolit indukci izoenzymů CYP3A4, CYP2C19 a CYP1A2. Předpokládá se, že třezalka mírně posiluje inhibici krevních destiček zvýšením metabolické aktivity CYP3A4 u pacientů hyposenzitivních ke klopidogrelu, což bylo také zaznamenáno v několika klinických studiích. Během randomizované dvojité zaslepené studie u dvaceti pacientů léčených klopidogrelem došlo k poklesu destičkové reaktivity o 18 % a inhibice krevních destiček byla zvýšena až o 78 % po čtrnáctidenním podávání třezalky. Tato kombinace tedy představuje opodstatněnou možnost zvýšení protideštičkového účinku clopidogrelu. Nicméně pro potvrzení klinické významnosti těchto interakcí jsou zapotřebí ještě další studie.⁶¹

Třezalka + tricyklická antidepresiva

Klinická studie u dvanácti pacientů zaznamenala statisticky významné snížení AUC amitriptylinu o 22 % a jeho účinného metabolitu nortriptylinu o 41 % vlivem třezalkového extraktu. Plazmatická koncentrace nortriptylinu byla výrazně snížena již po třech dnech současného užívání s třezalkovým extraktem.

První den studie byla pacientům podána 900 mg dávka třezalkového extraktu, následně tito pacienti užívali 12-14 dní retardovaný amitriptylin (75 mg/dvakrát denně) a poté jim byla opět podávána třezalka (900 mg/denně) dalších 14-16 dní. Amitriptylin je primárně metabolizován izoenzymy CYP2D6 a CYP2C19 a částečně také CYP3A4, CYP1A2 a CYP2C9. Ke snížení plazmatické hladiny léčiva a jeho metabolitů došlo pravděpodobně v důsledku indukčního působení třezalkového extraktu na aktivitu těchto metabolických enzymů cytochromu P450 a zároveň byla zrychlena exkrece amitriptylinu indukci P-glykoproteinu.⁶²

Třezalka + SNRI

Venlafaxin a pravděpodobně i duloxetin může v kombinaci s třezalkou zvýšit riziko rozvoje serotoninového syndromu z důvodu aditivního serotoninergního efektu. V Centre Régional de Pharmacovigilance de Marseille byl evidován případ muže, léčeného venlafaxinem, u kterého byly patrné příznaky serotoninového syndromu již tři dny po užívání třezalkových kapek. Pacient byl slabý a úzkostný, navíc u něj byla zaznamenána tachykardie, pocení a třes. Po vysazení třezalkového přípravku tyto symptomy odezněly.⁹

Třezalka + SSRI

Třezalka i antidepressiva ze skupiny SSRI inhibují reuptake serotoninu, vzájemná kombinace těchto látek může zapříčinit farmakodynamické interakce v důsledku aditivního serotoninergního účinku. Klinické studie u citalopramu, fluoxetinu, paroxetinu a sertralinu v kombinaci s třezalkou zaznamenaly zvýšenou sedaci, mánii a příznaky serotoninového syndromu, který se projevuje například nauzeou, zvracením, bolestí hlavy, úzkostí a zmateností.⁹

5.2 INTERAKCE VYBRANÝCH ROSTLIN S OBSAHEM SAPONINŮ

5.2.1 JÍROVEC MAĎAL - *AESCLUS HIPPOCASTANUM* (Hippocastanaceae)

Semena jírovce maďalu obsahují 3-6 % aescinu, což je směs triterpenických saponinů. Rostlinná droga vykazuje protizánětlivé, anti-edematózní a vazoprotektivní vlastnosti. V klinické praxi se preparáty s obsahem aescinu využívají zejména při chronické žilní insuficienci, ke snížení pocitu těžkých a bolavých nohou a k léčbě edémů.³⁶ Vnitřně i topicky se aescin využívá také při léčbě hemoroidů. Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie prokázala účinnost perorálně podaného aescinu u 72 pacientů s hemoroidy za 6 dní po podávání 40 mg aescinu třikrát denně.⁶³

Podle výsledků *in vitro* studií se předpokládá inhibiční vliv aescinu na izoenzym CYP3A4 a na aktivitu efluxního transportéru P-glykoproteinu, což by mohlo ovlivnit farmakokinetiku jeho substrátů (např. digoxinu).⁶⁴ Podobné výsledky následně zaznamenala i *in vivo* studie, během které jednorázová nebo opakovaná dávka aescinu inhibovala aktivitu potkaních izoenzymů CYP3A4 a CYP2C9 a zároveň indukovala CYP1A2. Klinické studie sledující interakce mezi aescinem a konvenčními léčivými nebyly provedeny, a proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti při užívání přípravků s obsahem aescinu v kombinaci s léčivými metabolizovanými těmito izoenzymy.⁶⁵

Aescin + antidiabetika

Přípravky obsahujícími aescin vykazují hypoglykemickou aktivitu. Monitorování plazmatické hladiny glukózy by proto mělo být zajištěno u pacientů, kteří užívají léčiva snižující hladinu krevního cukru v kombinaci s aescinem. Nicméně klinický význam této interakce není plně objasněn.³⁶

5.2.2 LÉKOŘICE – *GLYCYRRHIZA GLABRA* (Fabaceae)

Hlavní obsahovou látkou lékořice je triterpenický saponin glycyrrhizin, jedná se o směs draselných a vápenatých solí kyseliny glycyrrhetinové. Kromě saponinů jsou v droze přítomny i flavonoidy (liquiritin, liquiritigenin, formononetin) a kumariny (herniarin, umbelliferon).

Rostlinnou drogou je usušený kořen, který vykazuje protizánětlivé, mukoprotektivní, antiulcerózní a antivirové účinky. Neméně významná je antibakteriální, antifungální a antiparazitická aktivita. Mimo jiné má lékořice příznivý vliv na hladinu krevních lipidů, což

prokázal výzkum na myších se zvýšenou hladinou cholesterolu, u kterých podávání 5 g a 10 g lékořicového kořene za čtyři týdny snížilo hladinu VLDL cholesterolu a TAG a zvýšilo hladinu HDL cholesterolu. Jiná studie u myší léčených doxorubicinem (20 mg/kg) zjistila, že extrakt z lékořice chrání proti doxorubicinem vyvolané kardiotoxicitě.

Na účincích lékořice se podílí řada mechanismů. Mezi základní mechanismy patří inhibice 1- β -hydroxysteroid dehydrogenázy, což je klíčový enzym při přeměně kortizolu na kortizon. Kortizol je aktivní formou hormonu a má vliv na rozvoj některých nežádoucích účinků lékořice, které zahrnují hypokalémii, retenci sodíku a hypertenzi. Navíc strukturální podobnost mezi složkami lékořice a steroidními hormony pravděpodobně souvisí s jejím mineralokortikoidním a glukokortikoidním účinkem.²⁷

V klinické praxi se lékořice uplatňuje při léčbě peptidického vředu a dyspepsie pro své mukoprotektivní a antiulcerozní vlastnosti. Významné jsou i expektorační účinky lékořice, glycyrrhizin svým sekretolytickým působením snižuje viskozitu hlenu a tím usnadňuje jeho vykašlávání. Při dermatitidách se lékořice využívá k posílení účinku slabých kortikoidů. Nashromážděná data také poukazují na selektivní cytotoxické účinky hlavních složek lékořice vůči kancerogenním buňkám, proto by lékořice mohla být s výhodou použita i jako doplňková terapie při léčbě karcinomů.^{36, 27}

INTERAKCE:

Farmakokinetické interakce mezi lékořicí a současně užívanými léčivými jsou dány zejména inhibicí metabolických enzymů CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2B6. U léčiv metabolizovaných těmito izoenzymy může vlivem lékořice dojít ke zvýšení jejich plazmatických hladin a následnému vystupňování nežádoucích účinků terapie. Ačkoli dřívější studie zaznamenaly, že dlouhodobé užívání lékořice a glycyrrhizinu naopak indukuje aktivitu CYP izoenzymů v játrech hlodavců.^{33,27}

Farmakodynamické interakce s lékořicí vznikají nejčastěji na základě ovlivnění hladiny iontů K^+ a Na^+ . K těmto interakcím může docházet s léčivými, která působí na renin - angiotenzinový systém (iACE, sartany), s léčivými s mineralokortikoidním účinkem nebo s některými diuretiky, která ovlivňují hladinu draslíku.³³

Lékořice + antihypertenziva

Vysoká dávka glycyrrhizinu užívaná dlouhodobě může vést ke zvýšení krevního tlaku a tím snížit účinnost antihypertenzní léčby. Mechanismus zvyšování krevního tlaku je dán inhibičním vlivem lékořicových přípravků na 11β - hydroxysteroid dehydrogenázu, čímž se zabraňuje inaktivaci kortisolu na kortizon a zvyšuje se jeho mineralokortikoidní efekt, který se projevuje retencí sodíku, vody a hypokalémií.⁶⁶ U pacientů s hypertenzí, kteří užívají vysoké dávky lékořicových přípravků déle než dva týdny, by měla být zajištěna pravidelná kontrola krevního tlaku.³⁶ Tato interakce byla potvrzena několika klinickými studiemi. Jedna z nich zkoumala vliv 100 g lékořice (=150 mg glycyrrhetinové kyseliny) užívané denně po dobu čtyř týdnů u jedenácti pacientů léčených antihypertenzivou. Výsledky studie zaznamenaly zvýšení průměrného krevního tlaku o 15,3/9,3 mmHg. Nicméně u 25 pacientů s normotenzí, kteří užívali stejné dávky lékořicových přípravků, došlo jen k mírnému nárůstu krevního tlaku o 3,5/3,6 mmHg. Je tedy velmi pravděpodobné, že pacienti s hypertenzí jsou citlivější k lékořicové inhibici 11β - hydroxysteroid dehydrogenázy.⁶⁷

Lékořice + cyklosporin

Cyklosporin patří mezi imunosupresiva s úzkým terapeutickým indexem a jeho metabolismus a absorpce jsou ovlivněny izoenzymem CYP3A4 a P-gp. Vliv lékořice na farmakokinetiku cyklosporinu byl sledován v experimentální studii. Po podání jednorázové dávky 150 mg/kg glycyrrhizinu došlo u potkanů k výraznému snížení c_{max} a AUC léčiva o 49 % a 45 %, což by mohlo souviset aktivací P- glykoproteinu a CYP3A4 glycyrrhetinovou kyselinou. Nicméně klinické studie tuto interakci vedoucí ke snížení perorální biodostupnosti léčiva nepotvrdily.⁶⁸

Lékořice + digoxin

Vysoké dávky lékořice užívané dlouhodobě mohou zvyšovat toxicitu digoxinu. Interakce je spojená s nerovnováhou elektrolytů, převážně hypokalémií. Rizikovou skupinou jsou zejména starší pacienti, u kterých jsou sníženy renální funkce a distribuční objem. U staršího muže, užívajícího čínskou bylinou laxativní směs s obsahem lékořice, byl zaznamenán případ městnavého srdečního selhání způsobeného toxicitou srdečního glykosidu. Navíc experimentální studie zaznamenaly zvýšení AUC a c_{max} digoxinu při současném podání s lékořicí o přibližně 51 % a 58 %. Tato interakce byla nejspíš způsobená inhibičním vlivem glycyrrhetinových kyselin na aktivitu P-glykoproteinu.⁶⁹

Lékořice + diuretika (kličková, thiazidová)

Byly zaznamenány případy, kdy současné užívání lékořice a diuretik vyvolalo hypokalémii a hypertenzi, způsobenou mineralokortikoidním účinkem lékořice a zvýšenou exkrecí draslíku.³⁶

Lékořice + orální kontraceptiva

Tato kombinace zvyšuje mineralokortikoidní efekt a tím pádem stoupá riziko vedlejších účinků například hypokalémie, retence tekutin a zvýšení krevního tlaku. Navíc inhibicí CYP3A4 a CYP2C9 se zvyšuje i estrogení účinek kontracepce. Uživatelky hormonální antikoncepce by se proto měly vyvarovat dlouhodobému užívání vysokých dávek lékořice.^{36,33}

Lékořice + kortikosteroidy

Glycyrrhizin a kyselina glycyrrhetinová zvyšují účinek hydrokortizonu a prednisolonu svým mineralokortikoidním efektem, čímž výrazně potencují jejich působení a to zejména na kůži. U systémově podávaného dexametazonu se na zvýšení účinků podílí pravděpodobně také inhibice jeho metabolismu izoenzymem CYP2B6. Glycyrrhizin navíc inhibuje inaktivaci některých kortikoidů v játrech a ledvinách, inhibicí 11 β – hydroxysteroid - dehydrogenázy, což má za následek zvýšenou retenci sodíku a vody, související s hypertenzí a otoky.^{70,33}

Lékořice + methotrexát

Methotrexát je imunosupresivem s úzkým terapeutickým indexem, používá se při léčbě revmatoidní artritidy a také v protinádorové terapii. Podle *in vivo* studií současné podávání glycyrrhizinu (75 a 150 mg/kg) a methotrexátu výrazně zvyšuje AUC léčiva. Předpokládá se, že glycyrrhizin inhibuje MRP, což by mohlo souviset s kompetitivní inhibicí eliminace methotrexátu. U pacientů léčených methotrexátem by lékořice mohla způsobit zvýšení účinku ale také toxicity, proto by tato kombinace měla být užívána se zvýšenou opatrností.⁷¹

5.2.3 ŽENŠEN - *PANAX GINSENG* (Araliaceae)

Drogou je usušený kořen, který podle druhu přípravy označujeme jako bílý nebo červený. Bílý ženšen se připravuje přímým usušením rostlinné drogy a účinnější červený ženšen se před sušením spaří parou.

Charakteristickou obsahovou složkou drogy jsou ginsenosidy, těmto steroidním saponinům je připisována hlavní biologická aktivita. Vlivem střevních bakterií se většina ginsenosidů deglykosyluje na farmakologicky účinné metabolity protopanaxatrioly (např. Re, Rf, Rg1, Rg2, a Rh1) a protopanaxadioly (např. Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3, a Rh2). Kromě saponinů jsou v kořenu ženšenu obsaženy také polysacharidy, aminokyseliny (glutamin, arginin), silice a další látky.

Ženšen má poměrně široké využití. Používá se zejména jako adaptogen ke zvýšení odolnosti organismu vůči stresu, antistresový efekt pravděpodobně souvisí se snížením sekrece katecholaminů aktivními metabolity saponinů. Podle *in vitro* a *in vivo* studií mají ginsenosidy příznivý vliv na kardiovaskulární systém, působí antioxidantně, snižují adhezi trombocytů, modifikují vazomotorické funkce a zlepšují lipidový profil. Významný je také antidiabetický efekt, což potvrdila například *in vivo* studie u hyperglykemických myší, kterým byl dávkován ženšenový kořen (125 mg/kg) třikrát denně po dobu tří dnů a došlo k významnému snížení glykémie nalačno a ke zvýšení citlivosti na inzulin. Dále droga vykazuje také protizánětlivé, imunomodulační a antikancerogenní vlastnosti.

V klinické praxi se ženšen uplatňuje například jako prevence vzniku karcinomu. (Pětiletá prospektivní studie u 4634 pacientů nad 40 let zjistila, že ženšen snižuje relativní riziko vzniku karcinomu až o 50 %.) Dále se využívá při terapii diabetu, hyperlipidémie a kardiovaskulárních onemocněních. V neposlední řadě také příznivě působí na kognitivní funkce, zlepšuje paměť, koncentraci a proces učení.^{36,72}

INTERAKCE:

Mnohé preklinické studie hodnotily vliv různých ženšenových složek na aktivitu cytochromu P450, transportních proteinů a glukuronidaci. Na základě výsledků *in vitro* studií lze usuzovat, že ženšenový extrakt inhibuje aktivitu izoenzymu CYP1A2. Ginsenosid Rd vykazuje mírný inhibiční vliv na CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, a CYP3A4. Zatímco ginsenosidy Rc a Rf aktivitu CYP2C9 a CYP3A4 indukovaly. Ginsenosid Rg3 inhiboval P-glykoproteinem zprostředkovaný eflux v multidrug rezistentních kancerogenních buňkách lidského fibroblastu. Ženšen by také mohl zvýšit koncentraci léčiv metabolizovaných uridin

difosfát glucuronosyltransferázou (UGT). Inhibičním působením na isoformy UGT1A1 a UGT2B7 by ženšen mohl ovlivnit farmakokinetiku diklofenaku, naloxonu, valproové kyseliny a zidovudinu. Ačkoli se tyto interakce nezdají být klinicky významné, u substrátů UGT s úzkým terapeutickým indexem (morfin, karvediol, karbamazepin, cyklosporin, tamoxifen) je riziko interakcí zvýšené.

Výsledky klinických studií byly do značné míry nejednoznačné a většinou zaznamenaly pouze slabé lékové interakce. Až na několik případů, kdy ženšenové přípravky ovlivnily účinek warfarinu, jsou lékové interakce s ženšenem spíše ojedinělé. Nicméně je doporučováno klinické monitorování pacientů, kteří užívají ženšen v kombinaci s warfarinem nebo s léčivými s úzkým terapeutickým indexem, jenž jsou substráty CYP3A4 (např. cyklosporin, takrolimus, irinotekan, sildenafil, sirolimus) a P-gp.^{72,73}

Farmakodynamické interakce s ženšenem lze očekávat u léčiv, která ovlivňují hladinu glukózy (antidiabetika – inzulín, glimepirid, pioglitazon, rosiglitazon). Ginsenosidy by také svým antiagregačním působením (inhibicí PAF) mohly zvýšit účinek warfarinu, klopidegrelu a kyseliny acetylsalicylové.³³

Ženšen + blokátory kalciového kanálu

V otevřené studii u 22 zdravých dobrovolníků ženšen zvýšil průměrnou plazmatickou koncentraci nifedipinu o 53 % během třiceti minut. Interakce byla pravděpodobně způsobená inhibicí CYP3A4.⁷⁴

Ženšen + warfarin

Podle *in vitro* studií a studií na zvířatech ženšen inhibuje agregaci krevních destiček. Starší pacient ve věku 71 let po výměně aortálních a mitrálních chlopní užíval warfarin společně s ženšenovým přípravkem Sheng Mai-yin na zlepšení periferní cirkulace. Ženšen společně s warfarinem vyvolal významnou lékovou interakci, která se projevila vznikem intrakraniálního hematomu, poruchou vědomí s pravostrannou hemiplegií a zvýšením INR. Červený ženšen obsažený v přípravku Sheng Mai-yin zvyšuje produkci tkáňového aktivátoru plasminogenu, který potlačuje tvorbu trombinu a podílí se na přirozené fibrinolýze. Navíc ginsenosidy Rg1 a Rg5 snižují hladiny inhibitorů plasminogenu, koagulačního faktoru XIII a koagulačního faktoru II, což může vést ke zvýšení INR. Ačkoli klinické studie protideštičkové účinky ženšenu dostatečně nepotvrdily, pacienti by se měli této kombinaci raději vyhnout, pokud není lékařem dostatečně monitorována antitrombotická aktivita warfarinu. V dalších

případech vedla kombinace warfarinu a ženšenu naopak ke snížení antikoagulačního účinku léčiva a k poklesu INR, nicméně tyto případy se zdají být pouze ojedinělé a mechanismus této interakce není dosud objasněn.^{10,36,72}

Ženšen + antiepileptika

DRESS syndrom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) projevující se svědivou vyrážkou na více než 50 % těla, eosinofilií, bolestí hlavy a zvýšením jaterních enzymů byl zaznamenán u 44 letého pacienta s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, který se léčil Lamotriginem a současně užíval ženšen na posílení psychické a fyzické kondice. Tato interakce vedoucí ke zvýšení koncentrace antiepileptika byla pravděpodobně způsobena inhibicí UGT2B7 (UDP- Glucuronosyltransferasa-2B7) vyvolanou ženšenovými saponiny.¹⁰

Ženšen + antiretrovirální léčba

HIV pozitivní pacient ve věku 56 let léčený raltegravirem a lopinavirem/ritonavirem současně užíval ženšenové pastilky na zlepšení sexuální disfunkce. Tato kombinace ženšenu s antiretrovirální léčbou u pacienta vyvolala svědivou vyrážku, viditelnou žloutenku kůže a sliznic a zvýšení transamináz. Léková interakce byla nejspíš způsobena inhibicí CYP3A4. Zároveň u HIV pozitivních pacientů bylo prokázáno, že dlouhodobý příjem červeného ženšenu (kolem 60 dní) oddaluje rozvoj vzniku rezistence na zidovudin.^{36,10}

Ženšen + protinádorová terapie

Předpokládá se, ženšenové saponiny antagonizují serotoninové 3A receptory, čímž snižují nevolnost a zvracení spojené s chemoterapií. Navíc ginsenosidy mohou zvyšovat citlivost rakovinných buněk k chemoterapeutické léčbě a podpořit tak účinek terapie.⁷⁵ Podle výsledků *in vitro* studií ženšenové saponiny zvyšují interacelulární akumulaci léčiv v nádorových buňkách inhibicí P-glykoproteinu a zároveň downregulací exprese MDR-1 potlačují rozvoj rezistence buněk k protinádorové léčbě.⁷⁶

5.3 INTERAKCE VYBRANÝCH ROSTLIN S OBSAHEM TŘÍSLOVIN A FENOLICKÝCH GLYKOSIDŮ:

Třísloviny jsou běžnou součástí lidské stravy, vyskytují se zejména v ovocných bobulích, kakau, víně a čaji. Biologické účinky tříslovin byly zkoumány v mnoha *in vitro* a experimentálních studiích, ovšem data z klinických studií jsou omezena. Předpokládá se, že třísloviny působí lokálně v gastrointestinálním traktu jako neabsorbovatelný komplex s vazebnými vlastnostmi. Třísloviny s malou molekulovou hmotností se mohou také částečně metabolizovat a absorbovat ze zažívacího traktu zejména ze střeva a vyvolat systémový účinek v různých orgánech. Nicméně třísloviny jsou látky poměrně nestálé a jejich obsah se dlouhým skladováním a změnou teploty snižuje, případně se oxidují na fyziologicky neúčinné flobafeny.

Ve fytoterapii se třísloviny využívají převážně pro své adstringentní, protizánětlivé a vysoušecí vlastnosti a k podpoře regenerace tkání. Léčivé rostliny a potraviny s vysokým obsahem tříslovin však mohou v kombinaci s dalšími léčivy vyvolat fyzikálně-chemické interakce. Tyto interakce jsou zpravidla způsobené schopností tříslovin precipitovat proteiny, dusíkaté báze, polysacharidy a některé alkaloidy. Mimo jiné třísloviny vytvářejí komplexy s kovovými ionty (např. železem) a tím inhibují jejich absorpci.^{13,77}

CACAO SEMEN

Třísloviny mohou snižovat absorpci železa, u kakaových nápojů s obsahem 100-400 mg polyfenolů byla absorpce železa snížena až o 70 %. Tyto látky by proto měly být podávány alespoň s dvouhodinovým odstupem.⁷⁸

5.3.1 ZELENÝ ČAJ – *CAMELLIA SINENSIS* (Theaceae)

V posledních letech stále více lidí užívá zelený čaj a jeho extrakty z důvodu předpokládaného příznivého působení na lidské zdraví a také jako prevenci rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Nicméně několik experimentálních studií zaznamenalo, že pravidelné užívání zeleného čaje s vysokým obsahem katechinů, zejména epigallocatechin gallatu (EGCG), může potenciálně ovlivnit účinek některých současně podaných léčiv. Farmakokinetické lékové interakce při současném užívání zeleného čaje byly patrné například u simvastatinu, rosuvastatinu, sildenafilu, a takrolimu. Čajové katechiny pravděpodobně zvýšily expozici simvastatinu, sildenafilu a tacrolimu inhibicí střevního metabolického izoenzymu CYP3A4 a exluxního P-glykoproteinu a naopak snížily expozici roauvastatinu a nadololu inhibicí

střevního influxního OATP1A2 transportéru. Je však důležité zmínit, že tyto interakce byly stanoveny na základě farmakokinetických studií a vliv čajových katechinů na expozici současně podaných léčiv byl mírný. K přesnějšímu pochopení a určení klinické relevantnosti těchto interakcí jsou zapotřebí další studie, včetně studií popisujících interakce s katechiny v závislosti na dávce a době jejich užívání.⁷⁹

Zelený čaj + warfarin

Ovlivnění farmakodynamiky léčiva katechiny bylo popsáno u warfarinu snížením INR. Nicméně je nutné poznamenat, že tato interakce warfarinu s čajovými katechiny byla zaznamenána pouze v jednom případě, jenž je opakovaně citován. Konkrétně se jednalo o čtyřiceti-čtyř letého muže, který užíval warfarin jako sekundární tromboembolickou profylaxi po transplantaci aortální chlopně a současně pravidelně pil zelený čaj. Během několika dnů po zahájení antikoagulační léčby došlo u toho pacienta ke klinicky významnému snížení INR z 3,79 na 1,37. Warfarin inhibuje produkci vitamín K-dependentních srážecích faktorů (II, VII, IX, X) a vitamín K obsažený v zeleném čaji pravděpodobně tento efekt warfarinu antagonizuje a tím snižuje antikoagulační účinek léčiva. Pro potvrzení přesnější klinické významnosti této interakce jsou však zapotřebí rozsáhlejší studie.^{79, 80}

Zelený čaj + blokátory kalciového kanálku

Antihypertenzivně a antiarytmicky působící BKK verapamil je metabolizován prostřednictvím jaterního CYP3A4 na norverapamil a zároveň je substrátem P-glykoproteinu. *In vivo* studie u myši zkoumaly vliv EGCG ze zeleného čaje na farmakokinetiku verapamilu (9 mg/kg) a zaznamenaly zvýšení AUC léčiva při současném podání s 2 mg/kg EGCG o 52 % a s 10 mg/kg EGCG až o 87 %. Na základě zvýšení AUC verapamilu i jeho metabolitu norverapamilu lze usuzovat, že EGCG působí inhibičně na aktivitu efluxního transportéru P-gp. Podobné výsledky byly zaznamenány i pro dihydropyridinový BKK nikardipin. Další experimentální studie také zaznamenala zvýšení c_{max} a AUC diltiazemu (12 mg/kg) při podání myším v kombinaci s EGCG. V závislosti na dávce EGCG (1, 4, 12 mg/kg) došlo ke zvýšení AUC o 19 – 44 % a zároveň se snížila clearance léčiva až o 43 %. Předpokládá se, že tato interakce byla způsobena inhibicí metabolického izoenzymu CYP3A4 a intestinálního transportéru proteinu P-glykoproteinu.⁸¹

Zelený čaj + nadolol

Zkřížená randomizovaná studie zkoumala vliv čajových katechinů na farmakokinetiku a farmakodynamiku neselektivního β -blokátoru nadololu. Během této studie deset zdravých dobrovolníků 14 dní pravidelně pilo 700 ml zeleného čaje denně a 15. den jim byla společně se zeleným čajem podána jednorázová 30 mg dávka nadololu. Výsledky studie zaznamenaly výrazné snížení plazmatické koncentrace nadololu v kombinaci se zeleným čajem. C_{max} a AUC léčiva byla v porovnání s kontrolní skupinou snížena o přibližně 85 %, bez ovlivnění renální clearance. Nadolol je substrátem OATP1A2 a čajové katechiny pravděpodobně snížily uptake nadololu inhibičním působením na tento influxní transportér ve střevě. Šálek zeleného čaje (2,5g čajových lístků) zpravidla obsahuje 207–293 mg katechinů. Účastníci studie pili denně čaj s obsahem 322 mg katechinů (EGCG) a proto lze tuto dávku považovat za klinicky relevantní. Pacientům léčeným nadololem je doporučováno vyvarovat se současnému popíjení zeleného čaje z důvodu možného snížení účinku terapie.⁸²

Zelený čaj + protinádorová léčba

Na základě preklinických *in vitro* a *in vivo* studií se předpokládá, že čajové katechiny, zejména epigallocatechin-3-gallat (EGCG), by mohly být s výhodou použity jako součást prevence a léčby mnoha typů nádorů. EGCG podporuje účinky protinádorové léčby svým aditivním a synergickým působením (např. inhibice buněčné proliferace) a zároveň potlačuje mnohé nežádoucí vedlejší účinky spojené s chemoterapií/radioterapií díky antioxidační a protizánětlivé aktivitě. Kromě antioxidačního působení spojeného s prevencí vzniku rakoviny vykazují EGCG také pro-oxidační aktivitu vedoucí k indukci apoptózy rakovinných buněk. Navíc čajové katechiny pravděpodobně působí inhibičně na aktivitu P-glykoproteinu a redukuje expresi MDRP/BCRP, čímž snižují riziko rozvoje rezistence rakovinných buněk vůči protinádorové léčbě a zvyšují akumulaci léčiva v multidrug-resistant buňkách. Předpokládá se, že čajové katechiny v kombinaci s protinádorovou terapií synergisticky zvyšují účinnost léčby 10-15 krát v porovnání s monoterapií. Tato kombinace by tedy mohla vést k redukcí požadované dávky a snížení toxicity chemoterapie/radioterapie. Nicméně zatím není dostatečně objasněno, zda zelený čaj ovlivňuje farmakokinetiku a biodostupnost protinádorových léčiv u pacientů s karcinomem. Pro potvrzení potenciální prospěšnosti EGCG jako adjuvants v terapii nádorových onemocnění jsou zapotřebí rozsáhlejší klinické studie.^{83,84}

Katechiny + doxorubicin

Doxorubicin patří mezi účinná širokospektrá protinádorová léčiva, nicméně jeho klinické použití je do značné míry omezeno z důvodu mnoha nežádoucích účinků zejména kardiovaskulárních. *In vivo* studie u myši zaznamenaly, že zelný čaj v kombinaci s doxorubicinem snižuje doxorubicinem vyvolanou kardiotoxicitu, potlačením oxidativního stresu a peroxidace lipidů. Preklinické studie také zaznamenaly, že EGCG v netoxických dávkách (14 mg/ml) zvyšuje intracelulární koncentraci doxorubicinu a citlivost rakovinných buněk k terapii. Mechanismus této interakce nejspíš souvisí s inhibicí P-glykoproteinu v nádorových buňkách a výraznou redukcí exprese MRD1 proteinu.

Katechiny + tamoxifen

In vitro a *in vivo* studie také zaznamenaly down-regulaci P-glykoproteinu a BCRP působením EGCG v tamoxifen-rezistentních buňkách karcinomu prsu. Navíc čajové katechiny by mohly být použity v terapii rakoviny prsu také z důvodu interakce s estrogenovým receptorem, která vede k inhibici estrogenem indukované buněčné proliferace a ke zvýšení citlivosti hormonálního nádoru k terapii tamoxifenem.^{83,84}

5.3.2 MEDVĚDICE LÉKAŘSKÁ - *ARCTOSTAPHYLOS UVA* - *URSI* (Ericaceae)

List Medvědice lékařské je jednou z nejčastěji používaných rostlinných drog k léčbě příznaků infekcí dolních močových cest. Antiseptické účinky medvědice na sliznici močových cest jsou dány převážně farmakologickou aktivitou arbutinu (hydrochinon β -D-glukopyranosid). Arbutin se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu a je hydrolyzován během renální exkrece za vzniku aktivního hydrochinonu. Kromě arbutinu obsahuje medvědice také ellagové a gallové třísloviny (až 30 %), flavonoidy a triterpeny. Výsledky *in vitro* studií zaznamenaly, že gallotaniny obsažené v extraktu z medvědice lékařské výrazně inhibují UDP glukuronosyltransferázu, zejména isoformu UGT 1A1. UGT1A1 je zodpovědná za metabolismus přibližně 15 % běžně předepisovaných léčiv, jejichž současné podání s medvědicovým extraktem by mohlo ovlivnit účinek terapie, obzvláště léčiv s úzkým terapeutickým indexem (např. irinotekan, etoposid). Nicméně výsledky *in vivo* studií inhibiční vliv medvědicového extraktu na UGT 1A1 nepotvrdily, pravděpodobně v důsledku špatné perorální absorpce. Několik publikací také uvádí, že extrakty medvědice inhibují lidský CYP3A4, CYP2C19 a P-gp. Ačkoli klinicky významné následky interakcí se substráty těchto izoenzymů opět nebyly zaznamenány.⁸⁵

5.3.3 SKOŘICE - *CINNAMOMUM AROMATICUM* (Lauraceae)

Extrakt z kůry skořicovníku čínského, který obsahuje kondenzované třísloviny, deriváty flavan 3-olu, diterpeny a fenolkarboxylové kyseliny byl podáván diabetikům druhého typu. Po čtyřicetidenní aplikaci došlo ke statisticky významnému snížení hladiny krevní glukózy, cholesterolu a TAG. Předpokládá se, že extrakt s kondenzovanými tříslovinami zvyšuje metabolismus glukózy v buňkách skeletálního svalstva, prodlužuje intestinální absorpci glukózy a zvyšuje citlivost buněk vůči inzulínu. Současné podání s antidiabetiky (glimepirid, metformin, pioglitazon, rosiglitazon, inzulín) může mít aditivní vliv na snížení hladiny krevní glukózy a navodit tak výraznější hypoglykémii.²⁵

5.3.4 VRBA - *SALIX* (Salicaceae)

Fenolický glykosid salicin obsažený ve vrbové kůře se metabolizuje na kyselinu salicylovou, jenž může zvyšovat riziko krvácení v kombinaci s antikoagulační léčbou a interagovat s protidestičkovými léčivy a NSAID.

Několik pacientů zaznamenalo vyšší krvácivost při kombinaci warfarinu s vrbovou kůrou. Podle klinické studie má dávka 240 mg salicinu denně minimální efekt na agregaci krevních destiček, avšak vyšší dávky už mohou účinek antikoagulačních léčiv významně ovlivnit. Ačkoli nejsou k dispozici dostačující kontrolované studie pro posouzení míry klinické závažnosti této interakce, pacienti léčení antikoagulancii by se měli přípravkům s obsahem vyšším než 240 mg salicinu raději vyhnout.⁸⁶

5.4 INTERAKCE VYBRANÝCH ALKALOIDŮ

Spotřeba některých alkaloidů v lidské stravě je poměrně vysoká, převážně z důvodu obsahu těchto sekundárních metabolitů v pochutinách typu čaje, kávy a řadě koření, zejména různých druhů pepřů a pálivé papriky. Navíc v poslední době jsou tyto suroviny stále častěji používány i jako zdroj pro produkci nutraceutik.²⁵

1) INTERAKCE NĚKTERÝCH PYRIDINOVÝCH, PIPERIDINOVÝCH A PYROLIZIDINOVÝCH ALKALOIDŮ:

5.4.1 PIPERIN

Terapeutické účinky černého pepře (*Piper nigrum*, Piperaceae) jsou dány především obsahem alkaloidu piperinu, který se vyznačuje velmi výraznou palčivou chutí. Piperinu je na základě preklinických studií připisováno hepatoprotektivní, protizánětlivé a antioxidační působení, mimo jiné také zlepšuje dyslipidémii. Navíc díky své schopnosti inhibovat efluxní transportér P-glykoprotein, MRP1 a BCRP by piperin mohl zabránit rozvoji rezistence rakovinných buněk vůči protinádorové léčbě a tím podpořit účinek terapie.

Průměrná denní spotřeba černého pepře odpovídá přibližně 16,5-29,7 mg piperinu. Vyšší dávky tohoto alkaloidu mohou ovlivnit farmakokinetiku a biodostupnost současně podaných léčiv změnou střevní absorpce a metabolismu. Například byly zaznamenány případy, kdy piperin zvýšil biodostupnost midazolamu, nevirapinu, propranololu, theofylinu, karbamazepinu a fenytoinu.

K interakcím piperinu s léčivy na úrovni absorpce dochází většinou ovlivněním aktivity efluxního transportéru P-glykoproteinu, zejména inhibicí jeho funkce. Nicméně kromě aktivního transportu prostřednictvím membránových transportérů může piperin ovlivnit také pasivní transport, změnou permeability střevního kartáčového lemu.⁸⁷

Piperin + fexofenadin

V jedné experimentální studii byl zkoumán vliv piperinu na biodostupnost antihistaminika fexofenadinu, který je substrátem P-glykoproteinu s nízkou biodostupností. Během studie byl myším podán perorálně a intravenózně fexofenadin samostatně nebo v kombinaci s 10 mg či 20 mg/kg piperinu. U perorálně podaného fexofenadinu současně s piperinem došlo k nárůstu AUC o 180-190 % v porovnání s kontrolní skupinou. Avšak farmakokinetika fexofenadinu po intravenózním podání nebyla piperinem ovlivněna. Na základě výsledků této studie lze usuzovat, že piperin ovlivňuje převážně střevní absorpci fexofenadinu inhibicí efluxního

P-glykoproteinu, čímž zvyšuje biodostupnost léčiva.⁸⁸ Nedávná studie u zdravých dobrovolníků také zaznamenala výrazné zvýšení c_{max} a AUC perorálně podaného fexofenadinu (120 mg) o 88 % a 68 % po desetidenním užívání 20 mg piperinu denně v porovnání s kontrolní skupinou.⁸⁹

Piperin + theofylin

Piperin téměř zdvojnásobuje AUC theofylinu.

Během klinické studie šest zdravých dobrovolníků po samostatné dávce 150 mg theofylinu užívalo 20 mg piperinu denně po dobu sedmi dnů. Tato studie prokázala výrazný nárůst AUC theofylinu až o 96 % a maximální plazmatické koncentrace o 61 %. Theofylin je substrátem P-glykoproteinu, proto se předpokládá, že piperin zvyšuje jeho biodostupnost inhibičním působením na P-glykoprotein.⁹

Piperin + rifampicin

Klinická studie zaznamenala také výrazné zvýšení maximální plazmatické hladiny a AUC rifampicinu v kombinaci s piperinem o 29 % a 70 %. Čtrnácti pacientům s pulmonální tuberkulózou byl podán samostatně rifampicin 450 mg a o pět dní později rifampicin 450 mg společně s 50 mg piperinu. Rifampicin je také substrátem P-glykoproteinu, tudíž se předpokládá podobný mechanismus interakce jako v případě theofylinu.^{9,90}

Piperin + nevirapin

Zkřížená, placebem kontrolovaná pilotní studie u osmi zdravých dobrovolníků sledovala vliv piperinu na biodostupnost nevirapinu (nenukleosidového inhibitoru HIV reverzní transkriptázy), jenž je substrátem P-glykoproteinu a CYP3A4. Účastníci studie užívali 20 mg piperinu po dobu šesti dnů a sedmý den jim byla podána 200 mg dávka nevirapinu společně s piperinem. Biodostupnost nevirapinu v kombinaci s piperinem byla opět zvýšena přibližně o 150 % v porovnání se skupinou užívající během studie placebo. Tato interakce byla pravděpodobně způsobena inhibicí P-glykoproteinu a isoenzymu CYP3A4. Nicméně pro posouzení klinické významnosti a možné prospěšnosti této kombinace u HIV pozitivních pacientů jsou zapotřebí další studie s větším počtem účastníků.⁹¹

Piperin + karbamazepin

Karbamazepin je antiepileptikem první volby a je metabolizován prostřednictvím izoenzymu CYP3A4 na aktivní metabolit karbamazepin-10,11-epoxid. Karbamazepin patří mezi léčiva s úzkým terapeutickým indexem, u kterých i mírné ovlivnění farmakokinetiky může způsobit neočekávané nežádoucí účinky či snížení účinku. Proto byla provedena klinická studie, která sledovala vliv piperinu na farmakokinetiku karbamazepinu u dvanácti zdravých dobrovolníků. Účastníkům studie bylo perorálně podáváno 20 mg piperinu denně po dobu deseti dnů a poté užívali nalačno 200 mg karbamazepinu. Studie zaznamenala výrazné zvýšení c_{max} , AUC a $T_{1/2}$ o 68,7 %, 47,9 % a 43,2 %, zatímco clearance léčiva se snížila o 38,9 % v porovnání s kontrolní skupinou, která užívala karbamazepin samostatně. Na základě těchto výsledků lze předpokládat, že piperin zvyšuje systémovou expozici karbamazepinu inhibicí jeho metabolismu izoenzymem CYP3A4.⁹²

Piperin + midazolam

Podobné výsledky zaznamenala i klinická studie, která zkoumala vliv piperinu na farmakokinetiku midazolamu, jenž je také metabolizován převážně izoenzymem CYP3A4. Během této studie bylo dvaceti zdravým dobrovolníkům podáváno 15 mg piperinu po dobu tří dnů a čtvrtý den společně s piperinem užívali ještě 10 mg midazolamu. V porovnání s kontrolní skupinou piperin opět výrazně prodloužil poločas rozpadu midazolamu pravděpodobně inhibicí CYP3A4 a také došlo k poklesu clearance léčiva.⁹³

Piperin + diklofenak

Výsledky klinické studie zkoumající interakce mezi piperinem a diklofenakem potvrdily, že piperin kromě CYP3A4 inhibuje také izoenzym CYP2C9, čímž zvyšuje biologickou dostupnost diklofenaku. Během této studie dvanáct zdravých dobrovolníků užívalo nalačno 20 mg piperinu denně a desátý den studie byla k piperinu přidána 100 mg dávka diklofenaku. Po podání diklofenaku byly v určitých časových intervalech odebrány krevní vzorky, které se následně analyzovaly HPLC metodou. V porovnání s kontrolní skupinou piperin zvýšil c_{max} a AUC diklofenaku o 64,3 % a 66,5 %, prodloužil jeho $T_{1/2}$ o 34,1 % a zároveň potlačil clearance léčiva o 40,3 %. Na základě této interakce vedoucí ke zvýšení biodostupnosti léčiva by se piperin mohl používat v kombinaci s nižší dávkou diklofenaku, a tím by se snížily některé gastrointestinální nežádoucí účinky související s vysokými dávkami NSAID.⁹⁴

Doposud zmíněné lékové interakce s piperinem souvisely s inhibicí P-glykoproteinu a izoenzymů cytochromu P450. Nicméně několik dalších studií zaznamenalo, že chronické užívání vyšších dávek piperinu může naopak expresi a aktivitu P-glykoproteinu indukovat a tím snižovat střevní absorpci některých současně podaných léčiv. Například během experimentální studie na myších bylo pozorováno snížení perorální biodostupnosti diltiazemu (20 mg/kg) o 36-48 % vlivem dvoutýdenního užívání piperinu (10/20 mg/kg denně) v porovnání s kontrolní skupinou. Diltiazem je substrátem P-glykoproteinu a proto bylo snížení jeho perorální expozice nejspíš způsobeno indukcí tohoto efluxního transportéru. Předpokládá se, že dlouhodobé užívání vysokých dávek piperinu stimuluje jaterní a střevní PRX receptor, který následně indukuje expresi P-glykoproteinu a také izoenzymu CYP3A4.^{95,96}

2) INTERAKCE NĚKTERÝCH PROTOALKALOIDŮ :

5.4.2 EFEDRIN

Alkaloid efedrin vyskytující se v rostlinách rodu *Efedra* působí agonisticky na α a β adrenergní receptory a nepřímo stimuluje uvolňování noradrenalinu z presynaptických neuronů. Farmakologické účinky efedrinu, související s ovlivněním α a β adrenergních receptorů, zahrnují relaxaci hladkého svalstva průdušek a gastrointestinálního traktu, arteriální vasokonstrikci a pozitivní inotropní působení na srdeční sval. Tyto účinky se mohou klinicky projevit tachykardií, hypertenzí, bronchodilatací či agitací.

Na základě sympatomimetického působení se efedrin využívá při bolestech kloubů, při příznacích chřipky a nachlazení, astmatu a infekcích horních dýchacích cest. Nicméně ve vysokých dávkách působí efedrin euforizačně podobně jako amfetamin. Během užívání efedrinu byla také zaznamenána nervozita, úzkost, palpitace, bolest hlavy, nevolnost a zvýšení krevního tlaku. Navíc efedrin často interaguje s kardiovaskulárními léčivy, například v kombinaci s kardioglykosidy nebo inhalačním anestetikem halothanem může vyvolat srdeční arytmií. Hypertenze a tachykardie způsobená efedrinem snižuje účinek β -blokátorů. Mimo jiné efedrin také zvyšuje hladinu glukózy v krvi a tím snižuje účinek některých antidiabetik. V neposlední řadě je důležité zmínit vystupňování sympatomimetických účinků vedoucích k výraznému zvýšení krevního tlaku při podání efedrinu s inhibitory MAO.^{97,98}

5.4.3 KOLCHICIN

Alkaloid kolchicin izolovaný z *Colchicum autumnale* má slabé protizánětlivé účinky a využívá se převážně v terapii akutní dny. Na eliminaci kolchicinu se podílí zejména jaterní metabolický izoenzym CYP3A4. U pacientů s jaterní a renální nedostatečností je výrazně snížena clearance kolchicinu a současně je také zvýšeno riziko lékové toxicity. Tito pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin musí být sledováni i při běžných dávkovacích režimech.

Toxicita kolchicinu může být zvýšena i v kombinaci s léčivy, která inhibují efluxní

P-glykoprotein, například s klaritromycinem a cyklosporinem. Inhibicí P-gp se zvyšuje gastrointestinální absorpce a snižuje se eflux kolchicinu, čímž se zvyšuje sérová a intracelulární koncentrace kolchicinu a zároveň i jeho toxicita. K potenciálnímu zvýšení sérových a tkáňových hladin kolchicinu dochází také při interakcích kolchicinu s inhibitory CYP3A4. Mezi nejznámější CYP inhibitory metabolismu kolchicinu patří klaritromycin, erytromycin a ketokonazol. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater léčených kolchicinem je užívání silných inhibitorů CYP3A4 a P-gp kontraindikováno.

Farmakokinetické studie prokázaly zvýšení c_{max} a AUC jednorázové dávky kolchicinu (0,6 mg) o přibližně 230 % a 280 % při současném podání s klaritromycinem (250 mg/dvakrát denně/sedm dní). Podobně také ketokonazol (silný inhibitor CYP3A4 a P-gp), užívaný v dávce 200 mg dvakrát denně po dobu pěti dnů, zvýšil c_{max} and AUC kolchicinu (0,6 mg) o 102 % a 212 %. Kombinací kolchicinu se silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp zejména klaritromycinem se zvyšuje gastrointestinální toxicita kolchicinu, může dojít i k potlačení tvorby kostní dřeně. Dalším silným inhibitorem CYP3A4 je také itrakonazol, zatímco erytromycin a flukonazol inhibují CYP3A4 pouze mírně.

Navíc současné užívání kolchicinu se statiny (např. fluvastatinem, lovastatinem a pravastatinem) může způsobit myopatii, nicméně mechanismus této interakce není plně objasněn, nejspíše souvisí s aditivním poškozením cytoskeletonu.^{99,100}

5.4.4 KAPSAICIN

Výrazná a ostrá chuť chilli papriček je dána obsahem kapsaicinu. Tomuto alkaloidu je poslední dobu věnována značná pozornost z důvodu jeho biologických účinků zahrnujících podporu energetického metabolismu, potlačení akumulace tělesného tuku a také zvyšování tělesné teploty. Nicméně vysoké dávky kapsaicinu mohou způsobit poškození žaludeční sliznice nebo dokonce jaterní nekrózu. Navíc *in vitro* studie zaznamenaly, že kapsaicin je schopen inhibovat aktivitu CYP3A ($IC_{50} = 21,5 \mu\text{mol/L}$) a dalších izoenzymů cytochromu

P450. Ovšem výsledky některých *in vivo* studií popisují naopak indukční vliv na tento izoenzym v důsledku dlouhodobého užívání vysokých dávek kapsaicinu. Během experimentální studie došlo u myši, které byly sedm dní krmeny kapsaicinem (25 mg/kg), k výraznému poklesu AUC jednorázové dávky simvastatinu až o 77 % a také zvýšení clearance léčiva v porovnání s kontrolní skupinou. Jiné studie na lidských střevních Caco-2 buňkách popsaly inhibici efluxního transportéru (P-glykoproteinu) způsobenou kapsaicinem již při koncentraci 100 μ mol. Na základě tohoto poznatku lze předpokládat, že kapsaicin může zvyšovat plazmatickou koncentraci a biodostupnost léčiv, která jsou substráty P-glykoproteinu. Navíc kapsaicin způsobuje vazodilataci, čímž by mohl ovlivnit uptake některých lokálně či perorálně podaných léčiv.

Ačkoli není dispozici mnoho důkazů o interakcích kapsaicinu s konvenčními léčivy v lidském organismu a výsledky *in vitro* a *in vivo* studií jsou nesouhlasné, lze předpokládat, že farmakokinetika léčiv metabolizovaných izoenzymem CYP3A či substrátů P-glykoproteinu by mohla být působením kapsaicinu ovlivněna.^{101,102,103}

Paprika + železo

Paprika (*Capsicum species*, Solanaceae) může snižovat absorpci železa až o 38 %, což potvrdila klinická studie provedená u třiceti zdravých žen, kterým byl podán Thai meal (4 mg síranu železnatého) a polévka s obsahem 4,2 g sušeného paprikového prášku. Prášek ze sušených chilli papriček obsahuje kromě kapsaicinu také vysoké množství polyfenolů, které se váží na železité kationty ve střevě a tím zbraňují absorpci železa.^{9,104}

3) INTERAKCE NĚKTERÝCH ISOCHINOLINOVÝCH ALKALOIDŮ:

5.4.5 MORFIN

Opioidní analgetikum - morfin je známým substrátem P-glykoproteinu. Byly zaznamenány případy, kdy inhibice tohoto efluxního transportéru způsobila zvýšení koncentrace morfinu nebo morfin-6 glukuronidu v CNS a prohloubilo se jeho antinociceptivní působení.¹⁰⁵

5.4.6 BERBERIN

Berberin je isochinolinový alkaloid s baktericidními a fungicidními účinky. Zatím není k dispozici mnoho údajů popisujících klinicky relevantní interakce berberinu s konvenčními léčivy, pouze u cyklosporinu bylo zaznamenáno mírné zvýšení biodostupnosti po podání v kombinaci s berberinem.

Berberin + cyklosporin

Na základě výsledků klinických studií lze předpokládat, že berberin inhibicí izoenzymu CYP3A4 zvyšuje plazmatickou hladinu cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin. Navíc během *in vivo* experimentálních studií bylo zaznamenáno, že i cyklosporin ovlivňuje střevní absorpci a eliminaci berberinu inhibicí P-glykoproteinu.^{106,107}

Berberin + takrolimus

Renální toxicita byla zaznamenána u šestnáctiletého pacienta s nefrotickým syndromem. Mladý pacient se léčil takrolimem a prednisonem a současně užíval berberin, jenž pravděpodobně zapříčinil lékovou interakci vyvolanou inhibicí CYP3A4.¹⁰

VODILKA KANADSKÁ - *HYDRASTIS CANADENSIS* (Ranunculaceae)

Hlavními obsahovými látkami vodilky jsou isochinolinové alkaloidy hydrastin a berberin. Rostlinné přípravky s obsahem vodilky se používají v rámci prevence nachlazení a při infekcích horních dýchacích cest. *In vitro* studie zaznamenaly inhibiční působení vodilkových extraktů na několik izoenzymů cytochromu P450.

Následně také výsledky *in vivo* studií potvrdily inhibici izoenzymů CYP2D6 a CYP3A4 po dlouhodobém užívání vodilky. Aktivita těchto izoenzymů byla snížena o přibližně 40 %, proto by se přípravky s obsahem vodilky neměly užívat současně s léčivými, která jsou substráty těchto izoenzymů, aby se zabránilo případným závažným lékovým interakcím.¹⁰⁸

Vodilka + benzodiazepiny

Vodilka výrazně snižuje metabolismus midazolamu.

U dvanácti zdravých dobrovolníků byla provedena klinická studie, která zjišťovala vliv 900 mg vodilky užívané třikrát denně 28 dnů na dávku 8 mg midazolamu podaného perorálně. Studie prokázala, že vodilka snižuje přeměnu midazolamu na hydroxymidazolam inhibicí izoenzymu CYP3A4, který je hlavním metabolizátorem midazolamu, až o 40%.⁹

4) INTERAKCE NĚKTERÝCH CHINOLINOVÝCH ALKALOIDŮ:

5.4.7 CHINIDIN

Chinidin prodlužuje QT interval a využívá se k léčbě arytmií, je substrátem CYP3A4 a zároveň inhibuje aktivitu CYP2D6 a P-glykoproteinu. Biologická dostupnost chinidinu může být zvýšena při současném podání s inhibitory CYP3A4 (např. cimetidin, BKK, triazolová

antimykotika). Naopak chinidin zvyšuje biodostupnost substrátů CYP2D6 (např. dextromethorfan) a P-glykoproteinu (např. loperamid). Při současném podání chinidinu s léčivy, která prodlužují QT interval, může dojít až k život ohrožující arytmii. Tato závažná interakce se může objevit při užití chinidinu v kombinaci s některými antipsychotiky (thioridazin, sertindol, ziprasidon, amisulpirid), tricyklickými antidepresivy, erytromycinem, moxifloxacinem či s dalšími antiarytmiky (např. amiodaron).¹⁰⁹

V dostupné literatuře lze nalézt několik zmínek o interakcích mezi chinidinem a digoxinem, nicméně mechanismus těchto interakcí není doposud jasně vysvětlen. Předpokládá se, že chinidin snižuje renální sekreci digoxinu blokadou P-glykoproteinu v renálních tubulech a zároveň podle výsledků experimentálních studií chinidin zvyšuje intestinální absorpci digoxinu inhibicí střevního efluxního P-glykoproteinu. Tyto mechanismy následně vedou ke zvýšení sérové hladiny léčiva v těle, ale také zvyšují riziko lékové toxicity.¹⁰⁵

Chinidin a chinin se také běžně používají při léčbě malárie. Nicméně z důvodu časté rezistence parazitů k antimalarikům se tyto látky podávají v kombinaci s dalšími léčivy. Byla provedena experimentální studie, která zkoumala vliv makrolidového antibiotika klaritromycinu na účinnost chininu a chinidinu proti rezistenci plazmodií. Během studie byl myším čtyři dny podáván chinin/chinidin v dávce 200 mg/kg/den současně s 200 mg nebo 150 mg/kg/den klaritromycinu. Tato kombinace vykazovala 100 % antimalarický účinek, zatímco chinolinové alkaloidy podané samostatně dosáhly maximálně 20 % účinnosti.

Chinin a chinidin jsou substráty CYP3A4 a klaritromycin pravděpodobně svým inhibičním působením na tento izoenzym zvýšil plazmatickou hladinu obou látek, čímž se zvýšil i jejich antimalarický účinek.¹¹⁰

5) INTEAKCE NĚKTERÝCH INDOLOVÝCH ALKALOIDŮ:

5.4.8 YOHIMBIN

Yohimbin se jako léčivo využívá při terapii sexuálních poruch a vyčerpanosti. Účinky tohoto alkaloidu jsou dány zejména antagonistickým působením na α_2 receptory. Navíc yohimbin zvyšuje uvolňování noradrenalinu, což má za následek vazokonstrikci a zvýšení krevního tlaku. Proto je užívání yohimbinu u pacientů s hypertenzí kontraindikováno a při současném užívání yohimbinu s iACE a β_2 -blokátory se snižuje účinek terapie (v důsledku zvýšeného tlaku a srdeční frekvence).¹¹¹

ZMIJOVICE HADOVÁ - *RAUWOLFIA SERPENTINA* (Apocynaceae)

Kořen zmijojvice byl po staletí používán v tradiční medicíně a jeho fytochemické složení je dobře charakterizováno. Některé indolové alkaloidy Rauwolfie (např. ajmalin, reserpin, yohimbin) se významně uplatňují v medicíně jako léčiva. Nedávná studie na Caco-2 buňkách za využití kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie sledovala vliv extraktu ze zmijojvice na metabolické enzymy I. fáze (CYP) a II. fáze (glukuronosyltransferáza) biotransformace. Studie zaznamenala inhibiční působení rauwolfiového extraktu i jednotlivých alkaloidů (kromě yohimbinu) na CYP3A4, metabolická aktivita tohoto izoenzymu byla snížena o 10-31 %. Nicméně v dostupné literatuře doposud nejsou jiné zprávy popisující interakce rauwolfiových alkaloidů s izoenzymem CYP3A4. Pro posouzení biologického významu této interakce jsou zapotřebí další studie identifikující mechanismus inhibičního působení rauwolfie na CYP3A4 v Caco-2 buňkách. Aktivita glukuronosyltransferázy byla působením rauwolfiového extraktu a jednotlivých alkaloidů výrazně zvýšena (během testu byla sledována glukuronidace 4-methylumbelliferonu, jenž je substrátem několika glukuronosyltransferáz). Intestinální permeabilita rauwolfiových alkaloidů se významně nelišila, proto lze předpokládat, že tyto alkaloidy během střevní absorpce vzájemně neinteragují.¹¹²

5.4.9 VINKA ALKALOIDY

Vinka alkaloidy z *Catharanthus roseus* používané v terapii nádorů zahrnují zejména vinkristin, vinblastin a vinorelbin. Tyto alkaloidy se nejčastěji využívají při léčbě akutní lymfoblastické leukémie, Hodgkinova/nonHodgkinova lymfomu a myelomu. Mechanismus jejich účinku spočívá ve vazbě na mikrotubuly dělicího vřeténka během mitózy, čímž inhibují buněčnou proliferaci.

Ačkoli není k dispozici mnoho dat popisujících metabolismus a eliminaci vinka alkaloidů v lidském organismu, na základě výsledků *in vitro* studií jsou tyto alkaloidy substráty izoenzymu CYP3A4 a P-glykoproteinu. Některá léčiva inhibující nebo indukující aktivitu CYP3A4 a P-glykoproteinu mohou ovlivnit farmakokinetiku vinka alkaloidů a vystupňovat jejich neurotoxické působení či naopak snížit účinek. Nejzávažnější interakce byly zaznamenány v kombinaci vinka alkaloidů s triazolovými a imidazolovými antimykotiky, která inhibují CYP3A4 a P-gp. Ketokonazol, itrakonazol a flukonazol výrazně snížily metabolismus vinorelbinu inhibicí CYP3A4 v lidských jaterních mikrozomech *in vitro*.

Zvýšená toxicita vinkristinu a vinorelbinu byla zaznamenána i u pacientů, kteří společně s alkaloidy užívali itrakonazol jako profylaxi mykotických onemocnění.

K rozvoji závažné neurotoxicity došlo také u pacientů, kterým bylo v kombinaci s vinkristinem nebo vinblastinem podáváno imunosupresivum cyklosporin. Cyklosporin nejspíš svým inhibičním vlivem na P-gp a CYP3A4, prodloužil biliární eliminaci a metabolismus těchto alkaloidů. Naopak carbamazepin svým indukčním působením na CYP3A4 zvýšil clearance vinkristinu až o 63 % a snížil účinek protinádorové terapie.^{113,114}

6) INTERAKCE NĚKTERÝCH TROPANOVÝCH ALKALOIDŮ:

5.4.10 ATROPIN

Rostlinný alkaloid atropin potlačuje gastrointestinální peristaltiku, čímž může zvyšovat absorpci některých současně podaných léčiv (např. digoxinu). Se zvýšenou hladinou léčiva často souvisí také riziko rozvoje lékové toxicity.¹¹⁵

7) INTERAKCE NĚKTERÝCH XANTINOVÝCH ALKALOIDŮ:

Xantiny inhibují fosfodiesterázu (PDE1, PDE4 a PDE5), čímž zvyšují množství cAMP v buňkách a následné uvolnění katecholaminů. Ke zvýšení cAMP dochází také antagonistickým působením xantinů na adenosinové receptory (A1, A2, A3), což se projeví vzestupem intracelulárního vápníku. Tato blokáda adenosinových receptorů pravděpodobně souvisí se zvýšenou kontraktilitou myokardu a tepovou frekvencí. Slabý diuretický účinek xantinů, projevující se zvýšením glomerulární filtrace a snížením tubulární reabsorpce sodíku, je zřejmě také způsoben inhibicí adenosinového receptoru, konkrétně A1. Theofylin a jeho deriváty jsou významné svým bronchodilatačním účinkem, který souvisí s agonistickým působením na β_2 -receptory a zároveň také s inhibicí fosfodiesterázy a antagonistickým působením na adenosinové receptory.³³

Některé xantinové alkaloidy mohou při současném užívání se syntetickými léčivy vzájemně interagovat. K farmakokinetickým interakcím dochází především na úrovni metabolismu inhibicí CYP1A2. Xantiny (zejména kofein a theofylin) tedy mohou zvyšovat plazmatickou hladinu léčiv metabolizovaných tímto izoenzymem (např. některá antipsychotika, antikoagulantia a antitrombotická léčiva) a také jejich nežádoucí účinky. Farmakodynamické interakce souvisí s mechanismem účinku xantinů a proto lze očekávat interakce s léčivy působícími na kardiovaskulární a centrální nervový systém.³³

5.4.11 KOFEIN

Přípravky s obsahem kofeinu (Theae folium, Coffeae semen, Colae semen, Cacao semen, Mate folium, Paullinae semen – guarana) se využívají převážně pro své psychostimulační účinky, zvyšující bdělost a schopnost koncentrace, ovšem po odeznění tohoto účinku nastává opačná, útlumová fáze. Povzbuzující účinky kofeinu souvisí s antagonistickým působením na adenosinové receptory A1 a A2 a také s blokádu inhibičního GABA receptoru. Je však nutné zmínit, že pravidelné a nadměrné dávky kofeinu mohou vyvolat úzkost, nespavost, třes, palpitaci či bolest hlavy. Kofein kromě toho, že inhibuje metabolický izoenzym CYP1A2, je také substrátem tohoto izoenzymu, a proto může být i jeho metabolismus ovlivněn léčivými, která CYP1A2 inhibují (např. klinafloxacin, fluvoxamin) nebo indukují (např. barbituráty, fenytoin).^{116,33}

Kofein + antihypertenziva

Kofein užívaný ve vyšších dávkách může mírně zvyšovat krevní tlak vasokonstrikcí dvanou jeho antagonistickým působením na adenosinové receptory. Několik klinických studií zaznamenalo zvýšení systolického tlaku o 5-15 mmHg a diastolického tlaku o 5-10 mmHg po zvýšeném příjmu kofeinu. U většiny populace však kofein způsobí zvýšení krevního tlaku o pouhých 4/2 mmHg. Ačkoli se předpokládá, že pravidelné užívání běžných dávek kofeinu vede k rozvoji tolerance k tomuto vasokonstrikčnímu efektu, pacienti s nekontrolovanou hypertenzí by se měli vyšším dávkám kofeinu raději vyhnout.¹¹⁷

Kofein + analgetika

Kombinace nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) s kofeinem byly analyzovány na různých zvířecích modelech. V jedné z experimentálních studií u myši za využití formalinového testu bylo zaznamenáno zvýšení analgetického účinku tramadolu v kombinaci s kofeinem. Tato interakce byla pravděpodobně vyvolána synergním antinociceptivním působením.¹¹⁸ K obdobné farmakodynamické interakci došlo i během léčby zánětlivé bolesti u myši kyselinou acetylsalicylovou v kombinaci s nízkou dávkou kofeinu.¹¹⁹ Pozitivní vliv kofeinu na účinek mnoha analgetik potvrzují také klinické studie. Randomizovaná, zkřížená studie porovnávala účinek jednorázové dávky 1g paracetamolu samostatně a v kombinaci se 130 mg kofeinu. Celková biodostupnost léčiva byla v obou případech stejná, ovšem u paracetamolu v kombinaci s kofeinem byla zaznamenána rychlejší absorpce v důsledku

zvýšeného krevního průtoku v GIT. Ke zvýšení AUC a c_{max} paracetamolu došlo již během prvních dvaceti minut po podání léčiva, pravděpodobně inhibicí izoenzymu CYP1A2.¹²⁰

Kofein + antipsychotika

Kofein kompetitivně inhibuje izoenzym CYP1A2, čím zvyšuje plazmatickou koncentraci a často také toxicitu substrátů tohoto izoenzymu, například klozapinu. Se zvýšením sérových hladin klozapinu nad terapeutickou hodnotu mohou souviset závažné nežádoucí účinky, projevující se zmateností, deliriem či generalizovanými záchvaty.

U pacienta se schizofrenií, který během léčby klozapinem pil 5-10 šálků kávy, bylo zaznamenáno zhoršení psychotických symptomů. Pro potvrzení této farmakokinetické interakce mezi kofeinem a klozapinem byla provedena kontrolní studie u více pacientů se schizofrenií. Výsledky studie potvrdily, že kofein skutečně zvyšuje biologickou dostupnost klozapinu, v mnohých případech až o 50 %.

Podobné výsledky byly zaznamenány i v případě ženy, která se pět měsíců léčila klozapinem (550 mg/den) a současně s terapií užívala vysoké dávky kofeinu (1,2 g/den). Tato kombinace vedla ke zvýšení plazmatické koncentrace léčiva nad 1500 $\mu\text{g/L}$, což způsobilo zhoršení klinického stavu. Poté, co bylo pacientce doporučeno vysadit kofeinové přípravky, hladina klozapinu opět klesla na přibližně 600 $\mu\text{g/L}$.¹¹⁶

Kofein + antitrombotická léčiva (tiklopidín, klopidogrel, dipyridamol)

Kofein svou kompetitivní inhibicí adenosinu na buněčné úrovni posiluje antiagregační účinek některých antitrombotických léčiv například dipyridamolu, který rovněž snižuje vychytávání adenosinu v erytrocytech, trombocytech a v endotelových buňkách. Kombinací antitrombotických i antikoagulačních léčiv s kofeinem se zvyšuje riziko krvácení, a proto by se tyto látky neměly užívat společně nebo alespoň s 24 hodinovým odstupem.³³

5.4.12 THEOFYLIN

Theofylin působí podobně jako kofein psychostimulačně, na rozdíl od kofeinu má však výraznější kardiostimulační, vazodilatační, bronchodilatační a diuretické účinky. Pro své bronchodilatační působení se theofylin a jeho derivát aminofylin používají jako léčiva druhé volby při bronchiálním astmatu.³³

Tento bronchodilatační efekt je dán inhibicí fosfodiesterázy - PDE3 a protizánětlivý efekt pravděpodobně souvisí s inhibicí PDE4.

Theofylin se řadí mezi léčiva s úzkým terapeutickým indexem, dávka nižší než 10 mg/l vykazuje slabý bronchodilatační účinek, zatímco u dávky nad 25 mg/l převažují vedlejší účinky (nevolnost, bolest hlavy, zvracení). Proto je theofylin zpravidla podáván v terapeutickém rozmezí 10-20 mg/l.

Na metabolismus theofylinu má vliv zejména izoenzym CYP1A2 a při vyšších plazmatických koncentracích léčiva se částečně uplatňuje také CYP2E1. Při současném podávání theofylinu s léčivy, která zvyšují aktivitu izoenzymů cytochromů P450 (např. fenytoin, fenobarbital, rifampicin, klarytromycin) lze očekávat snížení plazmatických hladin theofylinu, a tedy i terapeutického účinku.¹²¹

CACAO SEMEN

Semena kakaovníku kromě kofeinu obsahují také prekurzor katecholaminů tyramin. Tato sloučenina modifikuje účinek některých léčiv zejména inhibitorů monoaminoxidázy (iMAO) a může způsobit závažné nežádoucí účinky, projevující se bolestí hlavy, migrénou či hypertenzní krizí – tzv. sýrovou reakcí. Nicméně kakaové produkty na rozdíl od zrajících sýrů obsahují pouze malé množství tyraminu (přibližně 6-98 µg), které je klinicky nevýznamné. K interakcím s inhibitory monoaminoxidázy dochází až při užití více než 6mg tyraminu. Přípravky s obsahem 10-25 mg tyraminu mohou u pacientů léčených inhibitory MAO způsobit závažné nežádoucí účinky. U neléčených dospělých dochází k mírnému zvýšení krevního tlaku (o 30 mmHg) až po konzumaci stravy s obsahem 200-800 mg tyraminu.^{33,122}

6 VÝSLEDKY

Výsledky diplomové práce jsou uvedeny v následujících čtyřech tabulkách. Tabulka č. 1 – 3 shrnuje poznatky o možných interakcích mezi léčivými rostlinami s obsahem antraglykosidů, saponinů a polyfenolických látek (tříslovin). V poslední tabulce č. 4 je zmíněno několik interakcí, které se mohou objevit v kombinaci izolovaných rostlinných alkaloidů s konvenčními léčivy.

Tabulka č. 1: Interakce vybraných léčivých rostlin obsahujících antraglykosidy s konvenčními léčivými

Léčivá rostlina	Obsahové látky	Interagující léčivo	Mechanismus interakce, (typ interakce)	Výsledek interakce	Komentář	Citace
ALOE (latex) <i>Aloe ferox</i> , <i>Aloe barbadensis</i>	aloiny (=glykosidy aloemodin- anthronu), aloinosid A, aloinosid B	kortikosteroidy	aditivní ztráty draslíku (farmakodynamická)	hypokalémie	při nadužívání aloe v kombinaci se systémovými kortikosteroidy je zvýšené riziko hypokalémie	9
		digoxin	snížení hladiny draslíku (farmakodynamická)	hypokalémie	hypokalémie může zvyšovat toxicitu digoxinu a zpříčinit srdeční arytmií	9
		diuretika (kličková, thiazidová)	aditivní ztráty draslíku (farmakodynamická)	hypokalémie	při užívání vysokých dávek antrachinonových laxativ v kombinaci s těmito diuretiky se zvyšuje riziko hypokalémie	35
		laxativa	aditivní laxativní účinek (farmakodynamická)	elektronová dysbalance		36

ALOE VERA (gel)	polysacharidy, glykoproteiny, steroly, saponiny, vitamíny a pouze stopy antrachinonů	antidiabetika	aloe vera – gel působí hypoglykemicky a zlepšuje senzitivitu tkání k inzulínu, navíc mírně inhibuje CYP3A4 a CYP2D6 (farmakodynamická, + farmakokinetická)	snížení hladiny glukózy v krvi, zlepšení lipidového profilu		2, 9, 36
		vitamíny	není plně objasněn	zlepšení biodostupnosti a zvýšení plazmatické koncentrace vitamínů C, E a B ₁₂	mechanismus interakce pravděpodobně souvisí s vazbou polysacharidů aloe na žaludeční sliznici	37, 38
SENNA <i>Cassia senna</i>	antrachinonové glykosidy (sennosidy A,B,C,D, rhein, dianthronglykosid aloemodinu)	kortikosteroidy			viz aloe	9
		digoxin			viz aloe	9
		furosemid			viz aloe	9

REVEŇ <i>Rheum palmatum</i>	antrachinonové deriváty (rhein, emodin, aloe-emodin, chrysophanol, physcion)	furosemid	inhibice OAT1 a OAT3, snížený uptake léčiva ze systémové cirkulace do ledvinových tubulů (farmakokinetická)	zvýšení AUC furosemidu	pouze experimentální studie	39
		cyklosporin	indukce P-glykoproteinu a CYP3A4 (farmakokinetická)	snížení c _{max} a AUC léčiva	pouze experimentální studie	40
TŘEZALKA <i>Hypericum perforatum</i>	antrachinony – naftodianthrony (hypericin, pseudohypericin), prenylované floroglucinoly (hyperforin), flavonidy (hyperosid, kvercetin, rutin, kvercitrin), katechinové třísloviny	antiepileptika (fenobarbital/fenytoin) (karbamazepin)	indukce CYP2C19 indukce CYP3A4 (farmakokinetická)	urychlení metabolismu léčiva a snížení účinku terapie	nutné další zkoumání, u karbamazepinu došlo k mírnému snížení AUC pouze u jednorázové dávky	42, 43
		benzodiazepiny (alprazolam, midazolam, quazepam)	indukce CYP3A4 (farmakokinetická)	snížení c _{max} , AUC a biodostupnosti léčiva	k interakci zpravidla dochází až po delší době současného užívání s třezalkou a závisí na obsahu hyperforinu	41, 9

<p style="text-align: center;">TŘEZALKA <i>Hypericum perforatum</i></p>	<p>blokátoři kalciového kanálu (nifedipin, verapamil)</p>	<p>indukce CYP3A4 (farmakokinetická)</p>	<p>snížení AUC a biodostupnosti léčiva</p>	<p>u pacientů užívajících třezalku v kombinaci s BKK by měla být zajištěna pravidelná kontrola krevního tlaku a tepové frekvence</p>	<p>44, 45</p>
	<p>imunosupresiva (cyklosporin, takrolimus)</p>	<p>indukce CYP3A4, indukce P-gp (farmakokinetická)</p>	<p>snížení biodostupnosti léčiva</p>	<p>dlouhodobé užívání třezalky s vysokým obsahem hyperforinu může zapříčinit až rejekci transplantátu u pacientů léčených těmito imunosupresivy</p>	<p>46, 47, 41</p>
	<p>digoxin</p>	<p>indukce P – glykoproteinu (farmakokinetická)</p>	<p>snížení absorpce léčiva</p>	<p>riziko rozvoje arytmie</p>	<p>48, 49</p>
	<p>inhibitory HIV proteázy (indinavir)</p>	<p>indukce P – glykoproteinu (farmakokinetická)</p>	<p>pokles AUC a redukce sérové hladiny léčiva</p>	<p>riziko selhání léčby u HIV pozitivních pacientů</p>	<p>50, 51</p>
	<p>hormonální kontracepce</p>	<p>indukce CYP3A4 (CYP2C9) (farmakokinetická)</p>	<p>snížení účinnosti hormonální kontracepce</p>	<p>klinické studie zaznamenaly také zvýšený růst folikul či nemenstruační krvácení</p>	<p>52, 53</p>

<p style="text-align: center;">TŘEZALKA <i>Hypericum perforatum</i></p>	warfarin	indukce CYP2C9 (CYP1A2,CYP3A4) (farmakokinetická)	snížení AUC a biodostupnosti, zvýšení clearance	tato interakce má za následek snížení antikoagulačního účinku léčiva a pokles hodnoty INR	54, 55
	inhibitory protonové pumpy (omeprazol)	indukce CYP2C19 a CYP3A4 (farmakokinetická)	snížení AUC	snížení účinku léčiva	56
	opioidy (metadon, oxykodon, buprenorfin, fentanyl)	indukce CYP3A4 (farmakokinetická)	snížení AUC a plazmatické koncentrace léčiva	u některých pacientů kombinace opioidů s třezalkou vyvolala příznaky abstinenčního syndromu	57, 58
	statiny (simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin)	indukce CYP3A4 a P-glykoproteinu, indukce CYP2C9 a CYP2C19 (farmakokinetická)	snížení AUC	riziko zvýšení celkového cholesterolu a LDL cholesterolu u pacientů s hypercholesterolémií	59, 60, 10
	theofylin	indukce CYP1A2 (farmakokinetická)	snížení plazmatické hladiny léčiva	k interakci dochází až při dlouhodobém užívání třezalky	9

<p style="text-align: center;">TŘEZALKA <i>Hypericum perforatum</i></p>	<p style="text-align: center;">klopidogrel</p>	<p style="text-align: center;">indukce CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 (farmakokinetická)</p>	<p style="text-align: center;">posílení inhibice krevních destiček</p>	<p style="text-align: center;">třezalka urychluje přeměnu proléčiva klopidogrelu na jeho aktivní metabolit, čímž by mohla zlepšit účinek terapie</p>	61
	<p style="text-align: center;">tricyklická antidepresiva</p>	<p style="text-align: center;">indukce CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, indukce P-gp (farmakokinetická)</p>	<p style="text-align: center;">snížení AUC</p>	<p style="text-align: center;">k interaci mezi amitriptylinem a třezalkou došlo již po třech dnech současného užívání</p>	62
	<p style="text-align: center;">SNRI (venlafaxin, duloxetin)</p>	<p style="text-align: center;">aditivní serotoninergní efekt (farmakodynamická)</p>	<p style="text-align: center;">zvýšené riziko rozvoje serotoninového syndromu</p>		9
	<p style="text-align: center;">SSRI (citalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralín)</p>	<p style="text-align: center;">aditivní inhibice zpětného vychytávání serotoninu (farmakodynamická)</p>	<p style="text-align: center;">zvýšené riziko rozvoje serotoninového syndromu</p>	<p style="text-align: center;">interakce se může projevit například nauzeou, zvracením, bolestí hlavy, úzkostí a zmateností</p>	9

Tabulka č. 2: Interakce vybraných léčivých rostlin obsahujících saponiny s konvenčními léčivy

Léčivá rostlina	Obsahové látky	Interagující léčivo	Mechanismus interakce, (typ interakce)	Výsledek interakce	Komentář	Citace
JÍROVEC MAĎAL <i>Aesculus hippocastanum</i>	aescin – směs triterpenických saponinů	antidiabetika	aditivní hypoglykemické působení (farmakodynamická)	výraznější hypoglykémie	klinické studie nebyly provedeny, je doporučováno monitorování plazmatických hladin glukózy	36
LÉKOŘICE <i>Glycyrrhiza glabra</i>	glycyrrhizin – triterpenický saponin, flavonoidy (liquiritin, liquiritigenin, formononetin), kumariny (herniarin, umbelliferon)	antihypertenziva	inhibice 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy, retence sodíku, vody a hypokalémie (farmakodynamická)	zvýšení krevního tlaku, snížení účinnosti antihypertenziv	u pacientů s hypertenzí, kteří užívají vysoké dávky lékořicových přípravků (déle než dva týdny), by měla být zajištěna pravidelná kontrola krevního tlaku	66, 67, 36

LÉKOŘICE <i>Glycyrrhiza glabra</i>	cyklosporin	aktivace P-glykoproteinu a CYP3A4 (farmakokinetická)	snížení c _{max} , AUC a biodostupnosti	pouze experimentální studie, klinické studie tuto interakci nepotvrdily	68
	digoxin	inhibice P-glykoproteinu, snížení hladiny draslíku (farmakokinetická)	zvýšení c _{max} a AUC léčiva, nerovnováha elektrolytů (hypokalémie)	vysoké dávky lékořice užívané dlouhodobě mohou zvyšovat toxicitu digoxinu	69
	diuretika (kličková, thiazidová)	aditivní exkrece draslíku (farmakodynamická)	hypokalémie		36
	perorální kontracepce	inhibice CYP3A4 a CYP2C9 (farmakokinetická, farmakodynamická)	zvýšený mineralokortikoidní efekt	tato kombinace zvyšuje riziko nežádoucích účinků (hypokalémie, retence tekutin, zvýšení TK)	36, 33
	kortikosteroidy	inhibice 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy (farmakodynamická)	retence sodíky a vody, hypertenze, otoky	zvýšení účinku některých kortikosteroidů inhibicí jejich inaktivace v játrech	70, 33
	methotrexát	inhibice MRP	zvýšení AUC	pouze <i>in vivo</i> studie	71

<p>ŽENŠEN <i>Panax ginseng</i></p>	<p>ginsenosidy – steroidní saponiny, protopanaxadioly, protopanaxatrioly, polysacharidy, aminokyseliny, silice</p>	BKK (nifedipin)	inhibice CYP3A (farmakokinetická)	zvýšení plazmatické koncentrace	nutné další zkoumání	74
		warfarin	inhibice agregace krevních destiček (inhibice PAF) (farmakodynamická)	zvýšený antiagregační efekt, zvýšení INR	klinické studie tuto interakci dostatečně nepotvrdily, nutné další zkoumání	10, 36, 72
		antiepileptika (lamotrigin)	inhibice UGT2B6 (farmakokinetická)	zvýšení koncentrace léčiva, dress syndrom (svědivá vyrážka)	pouze jednotlivé případy	10
		antiretrovirální léčba	inhibice CYP3A (farmakokinetická)	zvýšení koncentrace léčiva	pouze jednotlivé případy	36, 10
		protinádorová terapie	inhibice P- glykoproteinu, downregulace exprese MDRP (farmakokinetická)	zvýšení intracelulární akumulace léčiv v nádorových buňkách	zvýšení citlivosti rakovinných buněk k terapii, potenciální výhodná kombinace	75, 76

Tabulka č. 3: Interakce vybraných léčivých rostlin obsahujících třísloviny a fenolické glykosidy s konvenčními léčivými

Léčivá rostlina	Obsahové látky	Interagující léčivo	Mechanismus interakce, (typ interakce)	Výsledek interakce	Komentář	Citace
ZELENÝ ČAJ <i>Camellia sinensis</i>	EGCG, fenolické látky, kofein, theofylin, theobromin, vitamíny, gallotaniny, flavonoidy	warfarin	vitamín K obsažený v čaji pravděpodobně snižuje antikoagulační účinek (farmakodynamická)	snížení INR	nutné další zkoumání	79, 80
		blokátory kalciového kanálu	inhibice P-glykoproteinu a CYP3A4 (farmakokinetická)	zvýšení AUC a c_{max}	pouze experimentální studie	81
		β -blokátor (nadolol)	inhibice střevního influxního transportéru OATP1A2 (farmakokinetická)	výrazné snížení c_{max} a AUC	pacienti léčení nadololem by se měli vyvarovat současnému popíjení zeleného čaje	82
		protinádorová terapie (doxorubicin, tamoxifen)	inhibice P-glykoproteinu, redukce exprese MDRP/BCRP v nádorových buňkách + vlastní antikancerogenní aktivita	zvýšení dostupnosti léčiva v nádorových buňkách	podle výsledků preklinických studií čajové katechiny (EGCG) synergicky zvyšují účinnost protinádorové terapie	83, 84

MEDVĚDICE <i>Arctostaphylos</i> <i>uva – ursi</i>	arbutin, ellagové a gallové třísloviny, flavonoidy		gallotaniny <i>in vitro</i> inhibovaly UDP glukuronosyltransferázu (UGT1A1) (farmakokinetická)	ovlivnění metabolismu léčiva	výsledky <i>in vivo</i> studií tuto interakci nepotvrdily, pravděpodobně v důsledku špatné perorální absorpce	85
SKOŘICE <i>Cinnamomum</i> <i>aromaticum</i>	kondenzované třísloviny, deriváty flavan 3- olu, diterpeny, fenolkarboxylové kyseliny	antidiabetika	kondenzované třísloviny pravděpodobně prodlužují intestinální absorpci glukózy a zvyšují citlivost buněk k inzulinu (farmakodynamická)	výraznější hypoglykémie + snížení hladiny cholesterolu a TAG		25
VRBA <i>Salix</i>	salicin (fenolický glykosid)	antikoagulancia, NSAID	salicin se metabolizuje na kyselinu salicylovou, která zvyšuje krvácivost (farmakodynamická)	zvýšené riziko krvácení	podle klinických studií je agregace krevních destiček ovlivněna až při dávce vyšší než 240 mg salicinu/den	86

Tabulka č. 4: Interakce vybraných rostlinných alkaloidů s konvenčními léčivy

Alkaloid	Interagující léčivo	Typ interakce	Mechanismus interakce	Výsledek interakce	Komentář	Citace
PIPERIN <i>Piper nigrum</i>	fexofenadin (antihistaminikum)	farmakokinetická	inhibice střevního efluxního P – gp	zvýšení AUC, c _{max} a biodostupnosti		88, 89
	theofylin	farmakokinetická	inhibice P-glykoproteinu	zdvojnásobení AUC, zvýšení c _{max}		9
	rifampicin (antituberkulotikum)	farmakokinetická	inhibice P-glykoproteinu	zvýšení c _{max} a AUC léčiva		90, 9
	nevirapin (antiretrovirotikum)	farmakokinetická	inhibice P-glykoproteinu a CYP3A4	zvýšení biodostupnosti léčiva	možná výhodná kombinace, nutné další zkoumání	91
	karbamazepin (antiepileptikum)	farmakokinetická	inhibice CYP3A4	zvýšení c _{max} a AUC a T _{1/2} a snížení clearance		92
	midazolam	farmakokinetická	inhibice CYP3A4	prodloužení T _{1/2} , pokles clearance		93
	diklofenak (NSAID)	farmakokinetická	inhibice CYP2C9	zvýšení c _{max} , AUC, prodloužení T _{1/2} , snížení clearance léčiva	možná výhodná kombinace zvyšující biodostupnost léčiva	94, 95, 96

Alkaloid	Interagující léčivo	Typ interakce	Mechanismus interakce	Výsledek interakce	Komentář	Citace
EFEDRIN <i>Ephedra species</i>	léčiva ovlivňující kardiovaskulární systém (digoxin, β -blokátory)	farmakodynamická	agonistické působení na α a β adrenergní receptory	hypertenze, tachykardie, snížení účinku terapie		97, 98
KOLCHICIN <i>Colchicum autumnale</i>	klaritromycin	farmakokinetická	inhibice CYP3A4 a P-glykoproteinu	zvýšení AUC, c_{max} a toxicity kolchicinu		99, 100
	ketokonazol					
KAPSAICIN <i>Capsicum species</i>	simvastatin	farmakokinetická	indukce CYP34	výrazné snížení AUC, zvýšení clearance	pouze <i>in vivo</i> studie u myši, <i>in vitro</i> studie zaznamenaly naopak inhibici CYP3A4	101, 102, 103
MORFIN (opium)	inhibitory P-glykoproteinu	farmakokinetická	inhibice P-glykoproteinu	zvýšení koncentrace léčiva		105
BERBERIN <i>Hydrastis canadensis</i>	Cyklosporin	farmakokinetická	inhibice CYP34	zvýšení plazmatické hladiny léčiva		106,107, 10
	takrolimus					
	midazolam	farmakokinetická	inhibice CYP34	snížení metabolismu léčiva		108, 9

CHINIDIN	digoxin	farmakokinetická	inhibice P-glykoproteinu	zvýšení intestinální absorpce digoxinu	mechanismus interakce není plně objasněn	105
YOHIMBIN <i>Rauwolfia serpentina</i>	β – blokátory	farmakodynamická	antagonistické působení na α ₂ -receptory, zvýšené uvolňování NA	zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence, snížení účinku terapie	u pacientů s hypertenzí je užívání yohimbinu kontraindikováno	111
	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu					
VINKA ALKALOIDY <i>Catharanthus roseus</i>	antimykotika (ketokonazol, itakonazol, flukonazol)	farmakokinetická	inhibice CYP3A4 a P - glykoproteinu	zpomalení metabolismu a zvýšení plazmatických hladin alkaloidů	riziko zvýšené toxicity vinka alkaloidů	114
	cyklosporin	farmakokinetická	inhibice P-glykoproteinu a CYP3A4	zpomalení metabolismu vinka alkaloidů	zvýšené riziko neurotoxicity	113
	karbamazepin	farmakokinetická	indukce CYP3A4	zvýšení clearance, snížení účinku		113
ATROPIN <i>Atropa belladonna</i>		farmakodynamická	potlačení gastrointestinální peristaltiky	zlepšení absorpce některých léčiv		115

KOFEIN	antihypertenziva	farmakodynamická	antagonistické působení na adenosinové receptory	vasokonstrikce, mírné zvýšení krevního tlaku	k interakci dochází při užívání vysokých dávek kofeinu	117
	analgetika (NSAID)	farmakokinetická farmakodynamická	inhibice CYP1A2, synergické antinociceptivní působení	rychlejší absorpce, zvýšení AUC a c _{max}	výhodná kombinace	118, 119, 120
	antipsychotika (klozapin)	farmakokinetická	inhibice CYP1A2	zvýšení biodostupnosti léčiva	riziko vystupňování lékové toxicity	116
	antitrombotika	farmakodynamická	inhibice adenosinu	posílení antiagregačního účinku	zvýšené riziko krvácení	33

7 DISKUZE

S rostoucí popularitou přírodních látek začíná být užívání léčivých rostlin společně s předepsanou medikací v praxi poměrně běžné, obzvláště u pacientů s hypertenzí, diabetem, karcinomem a depresí jako doplňková léčba. Rostlinné přípravky jsou také velmi oblíbené mezi staršími pacienty, kteří jsou citlivější k lékovým interakcím a navíc často užívají větší počet léčiv. Se stoupající spotřebou rostlinných přípravků se zvyšuje i riziko interakcí se současně užívanými syntetickými léčivy. Nejrizikovější je užívání rostlinných drog v kombinaci s léčivy s úzkým terapeutickým indexem (cyklosporin, digoxin, theofylin, tricyklická antidepresiva, warfarin), kdy vzájemné interakce mohou mít závažné až život ohrožující následky.^{9,10}

Cílem této diplomové práce bylo zpracovat formou rešerše přehled o interakcích mezi vybranými rostlinami s obsahem antraglykosidů, saponinů, polyfenolických látek (tříslovin) a izolovanými rostlinnými alkaloidy s konvenčními léčivy. Při zpracování jsem vycházela převážně z vědeckých článků nalezených v internetových databázích (Web of Science, Science Direct, PubMed, Google Scholar) a řady dalších informačních zdrojů. Většina získaných dat je z časového období 2000 až 2019. Jako klíčová slova pro vyhledávání informací jsem využívala hlavně „anthraglycosides, saponins, tannins (polyphenols), alkaloids“ a latinské či anglické názvy rostlin v kombinaci s hesly: „interactions, herb-drug interactions, drug interactions“.

Práce je rozdělena na část teoretickou a speciální. Teoretická část se zabývá obecně lékovými interakcemi a shrnuje základní informace a biologickou aktivitu týkající se antraglykosidů, saponinů, tříslovin a alkaloidů. Speciální část obsahuje přehled jednotlivých interakcí, které jsou výsledně shrnuty v tabulkách č. 1 – 4.

Diplomová práce zmiňuje interakce celkem dvanácti léčivých rostlin, z nichž nejvíce lékových interakcí bylo zaznamenáno u třezalky tečkované, která obsahuje významné množství antrachinonů a indukuje aktivitu několika izoenzymů cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19) a P-glykoproteinu, čímž snižuje biodostupnost a účinek řady současně podaných léčiv. Významné interakce mezi třezalkou a konvenčními léčivy jsou shrnuty v předchozích tabulkách. Například byly zaznamenány případy, kdy několika týdenní užívání

třezalky vedlo až k rejekci transplantátu u pacientů po transplantaci léčených cyklosporinem.⁴⁶

Většina farmakokinetických interakcí s třezalkou je dána obsahem hyperforinu, k významnějším interakcím zpravidla dochází až při denní dávce vyšší než 3 mg hyperforinu. Navíc hyperforin inhibuje zpětné vychytávání serotoninu, čímž může zapříčinit i farmakodynamické interakce se serotoninergními léčivými (SNRI, SSRI, triptany) a zvýšit tak riziko rozvoje serotoninového syndromu.^{9,36,41,}

Další léčivé rostliny s obsahem antraglykosidů (aloe, sena, reveň) interagují s léčivými většinou na úrovni absorpce v důsledku laxativního působení. K farmakodynamickým interakcím s antraglykosidy dochází zpravidla až při dlouhodobém užívání těchto látek a souvisejí se snížením hladiny draslíku.³³ Zvýšené riziko hypokalémie bylo například zaznamenáno při současném užívání aloe v kombinaci s kortikosteroidy, diuretiky (kličková, thiazidová) a digoxinem.

Za zmínku stojí také interakce s lékořicí, jejíž hlavní obsahovou látkou je triterpenický saponin glycyrrhizin. Farmakokinetické interakce s lékořicí ve většině případů souvisely s inhibicí CYP3A4, CYP2C9 a P-glykoproteinu. Farmakodynamické interakce mezi lékořicí a současně podanými léčivými nejčastěji vznikají za základě ovlivnění hladiny iontů K⁺ a Na⁺ a inhibicí 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy vedoucí ke zvýšení mineralokortikoidního působení lékořice.^{33,27} U ženšenu s obsahem steroidních saponinů ginsenosidů byly výsledky studií do značné míry nejednoznačné a zaznamenaly pouze slabé lékové interakce, které se zdají být spíše ojedinělé.⁷²

Z důvodu zvyšující se spotřeby zeleného čaje mnohé preklinické studie sledovaly vliv čajových katechinů a farmakokinetiku současně podaných léčiv. Výsledky *in vitro* studií naznačovaly, že vyšší dávky zeleného čaje a jeho hlavního katechinu (epigallocatechin-3-gallatu) mohou v různé míře inhibovat aktivitu CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, a CYP3A4. Zároveň se předpokládal inhibiční vliv na UGT, P-gp a OATP. Několik interakcí s léčivými, která jsou substráty těchto izoenzymů nebo transportních proteinů, bylo následně prokázáno i během *in vivo* studií u myší. Nicméně klinické studie nepotvrdily klinicky významný vliv katechinů na izoenzymy CYP, UGT a efluxní transportér P-gp. Pouze u substrátů OATP lze očekávat ovlivnění účinku z důvodu inhibičního působení

katechinů na tento influxní transportér.⁸¹ Například během zkřížené randomizované studie došlo u β -blokátoru nadololu, jenž je substrátem OATP1A2, ke snížení c_{max} a AUC až o 85 % v kombinaci se zeleným čajem.⁸²

Počet studií zabývajících se interakcemi izolovaných alkaloidů je poměrně omezený. Nicméně u pacientů, kteří společně s předepsanou medikací užívají nadměrné množství pepře, lze očekávat interakce způsobené inhibicí P-glykoproteinu, případně izoenzymů CYP3A4 a CYP2C9 dané obsahem piperinu. V předchozích tabulkách jsou například zaznamenány interakce piperinu v kombinaci s theofylinem, midazolaem či diklofenakem. Také produkty s vysokým obsahem kofeinu mohou zapříčinit lékové interakce v důsledku inhibice CYP1A2 u některých analgetik a antipsychotik.

Je však nutné zmínit, že hodnocení vlivu rostlinných extraktů a fytochemických složek na farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti léčiv se nejčastěji provádí *in vitro* metodami a studii na zvířatech. Preklinické studie se však často přímo neshodují s výsledky klinických studií, protože v lidském organismu probíhají tyto procesy mnohem komplexněji. Za zlatý standard k učení následků potenciálních interakcí jsou považovány klinické studie, které se nejvíce přibližují farmakokinetice populace. Ovšem i výsledky klinických studií jsou často omezeny limitním množstvím současně podávaných léčiv, malým vzorkem populace, nedostatkem odpovídajícího placebo a prováděním studií na mladých a zdravých dobrovolnících.⁹

8 ZÁVĚR

Počet interakcí mezi léčivy a rostlinnými přípravky v posledních letech výrazně stoupá, v důsledku častějšího užívání rostlinných drog v kombinaci s předepsanou medikací.

Sekundární metabolity rostlin zmíněné v této diplomové práci jsou často obsažené v různých bylinných směsích či potravinách a mohou při současném podání s běžnou terapií vzájemně interagovat.

Nejvíce interakcí bylo nalezeno u přípravků s obsahem třezalky a lékořice. Také nadměrné dávky antrachinonových laxativ, zeleného čaje či kofeinu mohou významně ovlivnit účinek terapie.

Závažné interakce byly zaznamenány především u cytostatik a u léčiv působících na kardiovaskulární systém s úzkým terapeutickým indexem.

Přesný mechanismus a dopad interakcí mezi bylinnými přípravky a léčivy v lidském organismu ještě zdaleka není plně objasněn. Nedostatek spolehlivých informací znesnadňuje hodnocení míry možných problémů či předpověď klinické závažnosti.

Pro potvrzení přesnějších klinických následků interakcí sekundárních metabolitů rostlin s konvenčními léčivy je zapotřebí další zkoumání.

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. KOPP B.: Herbal medicinal products and phytotherapy - thematic issue. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2017; 167 (7-8), 145–146.
2. REMAN S. U., CHOI M. S., CHOE K., et al.: Interactions between herbs and antidiabetics: an overview of the mechanisms, evidence, importance, and management. *Archives of Pharmacal Research*. 2014; 38 (7), 1281–1298.
3. FERREIRA T. S., MOREIRA C. Z., CÁRIA N. Z., et al.: Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. *Revista Brasileira de Plantas Medicinalis*. 2014; 16 (2), 290-298.
4. IOANNIDES C.: Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *Xenobiotica* 2002; 32(6), 451–478.
5. OGA E. F., SEKINE S., SHITARA Y., et al.: Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions: Insight into Mechanisms and Consequences. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2015; 41(2), 93–108.
6. RAFFALE C., ANGELO A., LUISA P., et al.: Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*. 2000; (71), 58-65.
7. EKOR M.: The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in Pharmacology*. 2014; (4), 1-10.
8. IZZO A., HOON-KIM S., RADHAKRISHNAN R., et al.: A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies. *Phytotherapy Research*. 2016; 30(5), 691–700.
9. WILLIAMSON E., DRIVER S., BAXETER K.: *Stockley's herbal medicines interactinos*. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press. 2013; 5-460.
10. AWORTWE CH., MAKIWAKE M., REUTER H., et al.: Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 84, 679-693.
11. MARTÍNKOVÁ J.: *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 2. vydání Praha: Grada. 2018; 86-89.
12. KVĚTINA J., GRUNDMANN M.: Farmakologické interakce. *Klinická farmakologie*. 2003; 17 (1), 17-21.
13. BRAUN L., COHEN M., ARTHUR R., et al.: *Herbs and Natural supplements: an evidence - based guide*. Volume 1. 4th ed. Australia: Elsevier. 2017; 22-24.
14. FASINU P. S., BOUIC P. J., ROSENKRANZ B.: An Overview of the Evidence and Mechanisms of Herb – Drug Interactions. *Frontiers in Pharmacology*. 2012; (3), 1-19.
15. FLYNN T. J., VOHRA S. N.: Simultaneous determination of intestinal permeability and potential drug interactions of complex mixtures using Caco-2 cells and high-resolution mass spectrometry: Studies with *Rauwolfia serpentina* extract. *Chemico-Biological Interactions*. 2018; 290, 37–43.
16. LIN J., YAMAZAKI M.: Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003; (1),59–98.

17. SHAMS T., LU X., ZHU L., et al.: The inhibitory effects of five alkaloids on the substrate transport mediated through human organic anion and cation transporters. *Xenobiotica*. 2017; 48(2), 197–205.
18. EJSMONT L.: Budowa chemiczna i właściwości biochemiczne antrazwiązków [online]. *Farmakognozja Online*. [cit. 2019-05-29]. Dostępne z: <http://www.farmakognozjaonline.pl/fitochem/index.php?grupa=antrazw&strona=1>
19. SPILKOVÁ J., MARTIN J., SIATKA T., et al: Farmakognozie. Praha: Karolinum. 2016; 124 – 139.
20. NAGY M., MUČAJI P., GRANČAI D.: Farmakognózia. Biologicky aktívne rastlinné metabolity a ich zdroje. 2. slovenské vydanie. Bratislava: Herba. 2017; 35 -57.
21. CZIGLE S., TÓTH J.: Fytofarmaká a potraviny – klinicky významné interakcie pre všeobecných lekárov. Bratislava: Raabe Slovensko. 2016; 106-108.
22. DUVAL J., PECHER V., POUJOL M., et al.: Research advances for the extraction, analysis and uses of anthraquinones: A review. *Industrial Crops and Products*. 2016; (94) 812–833.
23. AGARWAL S. K., SINGH S., VERMA S., et al.: Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; (72), 43–46.
24. SPARG S. G., LIGHT M. E., STADEN J.: Review Biological activities and distribution of plant saponins. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004; (94), 219–243.
25. OPLETAL L.: Přírodní látky a jejich biologická aktivita. Praha: Karolinum. 2016; 117-624.
26. FRANCIS G., KEREM Z., MAKKAR H., et al.: The biological action of saponins in animal systems: a review. *British Journal of Nutrition*. 2002; 88, 587–605.
27. NAZARI S., RAMESHRAD M., HOSSEINZADEH H.: Toxicological Effects of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): A Review. *Phytotherapy research*. 2017; 31, 1635-1650.
28. ELEKOFEHINTI O.: Saponins: Anti-diabetic principles from medicinal plants – A review. *Pathophysiology*. 2015; 22, 95–103.
29. SMERIGLIO A., BARRECA D., BELLOCCO E., et al.: Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: occurrence, dietary intake and pharmacological effects. Review article. *British Journal of Pharmacology*. 2017; 174, 1244–1262.
30. LAMY E., RAWEL H., SCHWEIGERT F. J., et al.: The Effect of Tannins on Mediterranean Ruminant Ingestive Behavior: The Role of the Oral Cavity. *Molecules*. 2011; 16(4), 2766–2784.
31. ARON P. M., KENNEDY J. A.: Flavan-3-ols: Nature, occurrence and biological activity. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2008; 52(1), 79–104.
32. KUKULA-KOCH W. A., WIDELSKI J.: Alkaloids. *Pharmacognosy*. 2017; 163–198.
33. CZIGLE S., TÓTH J.: Fytofarmaká a potraviny – klinicky významné interakcie pre všeobecných lekárov. Bratislava: Raabe Slovensko. 2016; 13-115.
34. DJUV A., NILSEN O. G.: Aloe Vera Juice: IC50 and Dual Mechanistic Inhibition of CYP3A4 and CYP2D6. *Phytotherapy Research*. 2011; (26), 445-451.

35. BOUDREAU M. D., BELAND F. A.: An Evaluation of the Biological and Toxicological Properties of Aloe Barbadensis (Miller), Aloe Vera. *Journal of Environmental Science and Health*. 2006; 24(1), 103–154.
36. BRAUN L., COHEN M., ARTHUR R., et al.: Herbs and Natural supplements: an evidence - based guide. Volume 2. 4th ed. Australia: Elsevier. 2017; 8-1184.
37. YUN J. - M., SINGH S., JIALAL R., ROCKWOOD J., et al.: A Randomized Placebo-Controlled Crossover trial of Aloe Vera on Bioavailability of Vitamins C and B12, Blood Glucose, and Lipid Profile in Healthy Human Subjects. *Journal of Dietary Supplements*. 2010; 7(2), 145–153.
38. VINSON J. A., AL KHARRAT H., ANDREOLI L.: Effect of Aloe vera preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. *Phytomedicine*. 2005; 12 (10), 760–765.
39. MA L., ZHAO L., HU H., QIN Y., et al.: Interaction of five anthraquinones from rhubarb with human organic anion transporter 1 (SLC22A6) and 3 (SLC22A8) and drug–drug interaction in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014; 153(3), 864–871.
40. YU C. P., LIN H. J., LIN S. P., et al.: Rhubarb decreased the systemic exposure of cyclosporine, a probe substrate of P-glycoprotein and CYP 3A. *Xenobiotica*. 2015; 46(8), 677–682.
41. HAUSMANN S. CH., VLACHOJANNIS J., MCLACHLAN A. J.: Understanding drug interactions with St John’s wort: Impact of hyperforin content. *Journal of Pharmacy and Pharmacology, Royal Pharmaceutical Society*. 2018; 71(2019), 129-138.
42. BURSTEIN A., HORTON R., DUNN T., et al.: Lack of effect of St John’s Wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000; 68(6), 605–612.
43. BURSTEIN A., PISCITELLI S., ALFARO R., et al.: Effect of St John’s wort on carbamazepine single -dose pharmacokinetics. *Epilepsia*. 2001; (42), 253.
44. WANG X. - D., LI J. - L., LU Y., CHEN X., et al.: Rapid and simultaneous determination of nifedipine and dehydronifedipine in human plasma by liquid chromatography – tandem mass spectrometry: Application to a clinical herb–drug interaction study. *Journal of Chromatography B*. 2007; 852(1-2), 534–544.
45. TANNERGREN C., ENGMAN H., KNUTSON L., et al.: St John’s wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2004; 75(4), 298–309.
46. BAUER S., STORMER E., JOHNE A., et al.: Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John’s wort in renal transplant patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003; 55(2), 203–211.
47. MAI I., STORMER E., BAUER S. et al.: Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; (18), 819-822.
48. GURLEY B. J., SWAIN A., WILLIAMS D. K., et al.: Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: Comparative effects

- of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2008; 52(7), 772–779.
49. MUELLER S., UEHLEKE B., WOHLING H., et al.: Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2004; 75(6), 546–557.
 50. PISCITELLI S. C., BURSTEIN A. H., CHAITT D., et al.: Indinavir concentrations and St John's wort. *The Lancet*. 2000; 355(9203), 547–548.
 51. HO Y.-F., HUANG D.-K., HSUSUED W. C., et al.: Effects of St. John's wort extract on indinavir pharmacokinetics in rats: Differentiation of intestinal and hepatic impacts. *Life Sciences*. 2009; 85(7-8), 296–302.
 52. BERRY-BIBEE E. N., KIM M. - J., TEPPER K. N., RILEY M. E. H., et al.: Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception*. 2016; (94), 668-677.
 53. PFRUNDER A., SCHIESSER M., GERBER S., et al.: Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003; 56(6), 683–690.
 54. JIANG X., WILLIAMS K. M., LIAUW W. S., et al.: Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004; 57(5), 592–599.
 55. BORRELLI F., IZZO A.: Herb – Drug Interactions with St John's Wort (*Hypericum perforatum*): an Update on Clinical Observations. *The AAPS Journal*. 2009; 11(4), 710–727.
 56. WANG L., ZHOU G., ZHU B., et al.: St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2004; 75(3), 191–197.
 57. EICH-HOCHLI D., OPPLIGER R., GOLAY K. P., et al.: Methadone Maintenance Treatment and St. John's Wort. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36(1), 35–37.
 58. NIEMINEN T. H., HAGELBERG N. M., SAARI T. I., et al.: St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *European Journal of Pain*. 2010; 14(8), 854–859.
 59. SUGINMOTO K., OHMORI M., TSURUOK S., et al.: Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001; 70, 518–524.
 60. ANDRÉN L., ANDREASSON A., EGGERTSEN R.: Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; (63) 913–916.
 61. LAU W. C., WELCH T. D., SHIELDS T., et al.: The Effect of St John's Wort on the Pharmacodynamic Response of Clopidogrel in Hyporesponsive Volunteers and Patients: Increased Platelet Inhibition by Enhancement of CYP3A4 Metabolic Activity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2011; 57(1), 86–93.
 62. JOHNE A., SCHMIDER J., BROCKMOLLER J., et al.: Decreased Plasma Levels of Amitriptyline and Its Metabolites on Comedication With an Extract From St. John's

- Wort (*Hypericum perforatum*). Journal of Clinical Psychopharmacology. 2002; (22), 46-54.
63. SORTORI C. R.: Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. Pharmacological Reseach. 2001; (44), 183-193.
 64. HELLUM B. H., NILSEN O. G.: In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glykoprotein – mediated transport by trade herbal products. Basic Clinical Pharmacology and Toxicology. 2008; (102), 466-475.
 65. HUANG Y., ZHENG S., ZHU H., et al.: Effects of aescin on cytochrome P450 enzymes in rats. Journal of Ethnopharmacology. 2014; 151(1), 583–590.
 66. WALKER B. R., EDWARDS C., R., W.: Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1994; 23, 359-377.
 67. SIGURJONSDOTTIR H. A., MANHEM K., AXELSON M., et al.: Subjects with essential hypertension are more sensitive to the inhibition of 11 β -HSD by liquorice. Journal of Human Hypertension. 2003; 17(2), 125–131.
 68. HOU Y. - C., LIN S. - P., CHAO P. - D. L.: Licorice reduced cyclosporine bioavailability by activating P-glycoprotein and CYP 3A. Food Chemistry. 2012; 135(4), 2307–2312.
 69. HARADA T., OHTAKI E., MISU K., et al.: Congestive Heart Failure Caused by Digitalis Toxicity in an Elderly Man Taking a Licorice-Containing Chinese Herbal Laxative. Cardiology. 2002; 98(4), 218.
 70. TŮMOVÁ L.: Lékořice – terapeutické účinky a možné interakce. Praktické lékárenství. 2011; 7(6), 286–287.
 71. LIN S. - P., TSAI S. - Y., HOU Y. - C., et al.: Glycyrrhizin and Licorice Significantly Affect the Pharmacokinetics of Methotrexate in Rats. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2009; 57(5), 1854–1859.
 72. RAMANATHAN M. R., PENZAK S. R.: Pharmacokinetic Drug Interactions with Panax ginseng. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2016; 42(4), 545–557.
 73. CHO H. J., YOON I. S.: Pharmacokinetic Interactions of Herbs with Cytochrome P450 and P-Glycoprotein. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015; 1–10.
 74. SMITH M., LIN K. M., ZHENG I. P., et al.: An open trial of nifedipine-herb interactions: nifedipin with St. John s Wort, ginseng, or ginkgo boloba. Clinical pharmacology therapy. 2001; (69), 86.
 75. MIN K. T., KOO B. N., KANG J. W., et al.: Effect of Ginseng Saponins on the Recombinant Serotonin Type 3A Receptor Expressed in Xenopus Oocytes: Implication of Possible Application as an Antiemetic. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2003; 9(4), 505–510.
 76. CHEN S., WANG Z., HUANG Y., et al.: Ginseng and Anticancer Drug Combination to Improve Cancer Chemotherapy: A Critical Review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2014; 1–13.

77. SERRANO J., PUUPPONEN-PIMIA R., DAUER A., et al.: Tannins: Current knowledge of food sources, intake, bioavailability and biological effects. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2009; 53(S2), 310–329.
78. HURRELL R. F., REDDY M., COOK J., et al.: Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic – containing beverages. *British Journal of Nutrition* 1999; (81), 289-295.
79. WERBA J. P., MISAKA S., GIROLI M. G., et al.: Update of green tea interactions with cardiovascular drugs and putative mechanisms. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2018; 26(2), 72–77.
80. TAYLOR J. R., WILT V. M.: Probable Antagonism of Warfarin by Green Tea. *Annals of Pharmacotherapy*. 1999; 33(4), 426–428.
81. ALBASSAM A., MARKOWITZ J.: An Appraisal of Drug-Drug Interactions with Green Tea (*Camellia sinensis*). *Planta Medica*. 2017; 83, 496–508.
82. MISAKA S., YATABE J., MULLER F., et al.: Green Tea Ingestion Greatly Reduces Plasma Concentrations of Nadolol in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 95(4), 432–438.
83. CAO J., HAN J., XIAO H., et al.: Effect of Tea Polyphenol Compounds on Anticancer Drugs in Terms of Anti-Tumor Activity, Toxicology, and Pharmacokinetics. *Nutrients*. 2016; 8(12), 762.
84. LECUMBERI E., DUPERTUIS Y. M., MIRALBELL R., et al.: Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) as adjuvant in cancer therapy. *Clinical Nutrition*. 2013; 32(6), 894–903.
85. PARK J. B., KIM D., MIN J. S., et al.: Identification and characterization of in vitro inhibitors against UDP-glucuronosyltransferase 1A1 in uva-ursi extracts and evaluation of in vivo uva-ursi-drug interactions. *Food and Chemical Toxicology*. 2018; 120, 651–661.
86. SHALANSKY S., LYND L., RICHARDSON K., et al.: Risk of warfarin – related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(9), 1237 – 1247.
87. LEE S. H., KIM H. Y., BACK S. Y., et al.: Piperine-mediated drug interactions and formulation strategy for piperine: recent advances and future perspectives. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017; 14(1), 43–57.
88. JIN M.-J., HAN H.-K.: Effect of Piperine, a Major Component of Black Pepper, on the Intestinal Absorption of Fexofenadine and Its Implication on Food-Drug Interaction. *Journal of Food Science*. 2010; 75(3), 93–96.
89. BEDADA S. K., BOGA P. K.: The influence of piperine on the pharmacokinetics of fexofenadine, a P-glycoprotein substrate, in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; 73(3), 343–349.
90. BHARDWAJ R. K.: Piperine, a Major Constituent of Black Pepper, Inhibits Human P-glycoprotein and CYP3A4. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002; 302(2), 645–650.

91. KASIBHATTA R., NAIDU M.: Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Nevirapine under Fasting Conditions. *Drugs in R & D*. 2007; 8(6), 383–391.
92. BEDADA S., APPANI R., BOGA P.: Effect of Piperine on the Metabolism and Pharmacokinetics of Carbamazepine in Healthy Volunteers. *Drug Research*. 2016; 67(1), 46–51.
93. REZAEI M., KAZEMI S., KAZEMI M., et al.: The effect of piperine on midazolam plasma concentration in healthy volunteers, a research on the CYP3A-involving metabolism. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014; 22(1), 1-8.
94. BEDADA S. K., BOGA P. K., KOTAKONDA H. K.: Study on influence of piperine treatment on the pharmacokinetics of diclofenac in healthy volunteers. *Xenobiotica*. 2016; 47(2), 127–132.
95. QIANG F., KANG K. W., Han, H. K.: Repeated dosing of piperine induced gene expression of P-glycoprotein via stimulated pregnane-X-receptor activity and altered pharmacokinetics of diltiazem in rats. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2012; 33(8), 446–454.
96. WANG Y. - M., LIN W., CHAI S. C., et al.: Piperine activates human pregnane X receptor to induce the expression of cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance protein 1. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2013; 272(1), 96–107.
97. HOLSTEGE C. P., MITCHELL K., BARLOTTA K., et al.: Toxicity and Drug Interactions Associated with Herbal Products: Ephedra and St. John's Wort. *Medical Clinics of North America*. 2005; 89(6), 1225–1257.
98. POPPENG R. H.: Herbal medicine: Potential for intoxication and interactions with conventional drugs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 2002; 17(1), 6–18.
99. FINKELSTEIN Y., AKS S. E., HUTSON J. R., et al.: Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clinical Toxicology*. 2010; 48(5), 407–414.
100. DAVIS M. W., WASON S., DIGIACINTO J. L.: Colchicine-Antimicrobial Drug Interactions: What Pharmacists Need to Know in Treating Gout. *The Consultant Pharmacist*. 2013; 28(3), 176–183.
101. ZHAI X., CHEN J., LIU J., et al.: Food–drug interactions: Effect of capsaicin on the pharmacokinetics of simvastatin and its active metabolite in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 53, 168–173.
102. TAKANOHASHI T., ISAKA M., UBUKATA K., et al.: Studies of the Toxicological Potential of Capsinoids, XIII: Inhibitory Effects of Capsaicin and Capsinoids on Cytochrome P450 3A4 in Human Liver Microsomes. *International Journal of Toxicology*. 2010; 29(2), 22–26.
103. TSUKURA Y., MORI M., HIROTANI Y., et al.: Effects of Capsaicin on Cellular Damage and Monolayer Permeability in Human Intestinal Caco-2 Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2007; 30(10), 1982–1986.
104. TUNTIPOPIPAT S., JUDPRASONG K., ZEDER C., et al.: Chili, but Not Turmeric, Inhibits Iron Absorption in Young Women from an Iron-Fortified Composite Meal. *The Journal of Nutrition*. 2006; 136(12), 2970–2974.

105. BALAYSSAC D., AUTHIER N., CAYRE A., et al.: Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug – drug interactions? *Toxicology Letters*. 2005; 156(3), 319-329.
106. WU X., LI Q., XIN H., et al.: Effects of berberine on the blood concentration of cyclosporin A in renal transplanted recipients: clinical and pharmacokinetic study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2005; 61(8), 567–572.
107. PAN G., WANG G., LIU X., et al.: The Involvement of P-Glycoprotein in Berberine Absorption. *Pharmacology and Toxicology*. 2002; 91(4), 193–197.
108. GURLEY B., GARDNER S., HUBBARD M., et al.: In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005; 77(5), 415–426.
109. PROKEŠ M.: Lékové interakce antiarytmik. *Edukafarm*. (2019-06-16) Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/c585-lekove-interakce-antiarytmik>
110. PANDEY S. K., DWIVEDI H., SINGH S., et al.: Antimalarial interaction of quinine and quinidine with clarithromycin. *Parasitology*. 2012; 140(03), 406–413.
111. TACHJIAN A., MARIA V., JAHANGIR A.: Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55(6), 515–525.
112. FLYNN T. J., VOHRA S. N.: Simultaneous determination of intestinal permeability and potential drug interactions of complex mixtures using Caco-2 cells and high-resolution mass spectrometry: Studies with *Rauwolfia serpentina* extract. *Chemico-Biological Interactions*. 2018; 290, 37–43.
113. LEVEQUE D., JEHL F.: Molecular Pharmacokinetics of Catharanthus (Vinca) Alkaloids. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 47(5), 579–588.
114. MORIYAMA B., HENNING S. A., LEUNG J., et al.: Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses*. 2011; 55(4), 290–297.
115. WANG X.: Potential herb-drug interaction in the prevention of cardiovascular diseases during integrated traditional and western medicine treatment. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2014; 21(1), 3–9.
116. CARRILLO J. A., BENITEZ J.: Clinically Significant Pharmacokinetic Interactions Between Dietary Caffeine and Medications. *Clinical Pharmacokinetics*. 2000; 39(2), 127–153.
117. JAMES J. E.: Critical review of dietary caffeine and blood pressure: a relationship that should be taken more seriously. *Psychosom Med*. 2004; (66), 63-71.
118. DÍAZ-REVAL M. I., CARRILLO-MUNGUÍA N., MARTÍNEZ-CASAS M., et al.: Tramadol and caffeine produce synergistic interactions on antinociception measured in a formalin model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2010; 97(2), 357–362.
119. FERNÁNDEZ-DUENAS V., SÁNCHEZ S., PLANAS E., et al.: Adjuvant effect of caffeine on acetylsalicylic acid anti-nociception: Prostaglandin E2 synthesis determination in carrageenan-induced peripheral inflammation in rat. *European Journal of Pain*. 2008; 12(2), 157–163.

120. RENNER B., CLARKE G., GRATTAN T., et al.: Caffeine Accelerates Absorption and Enhances the Analgesic Effect of Acetaminophen. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 47(6), 715–726.
121. Barnes, P. J.: Theophylline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013; 188(8), 901–906.
122. McCABE-SELLERS B. J., STAGGS C. G., BOGLE M. L.: Tyramine in foods and monoamine oxidase inhibitor drugs: A crossroad where medicine, nutrition, pharmacy, and food industry converge. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2006; 19, 58–65.