

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmakognozie

**Interakce mezi léky, léčivými rostlinami  
a látkami přírodního původu**

(Rigorózní práce)

Zadáno: 24. 8. 2009

Vedoucí katedry: Doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.

Vedoucí rigorózní práce: Doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.

Odevzdáno: 3. 1. 2011

Počet stran: 168

Oponent: Prof. MUDr. Radek Hrdina, CSc.

Datum obhajoby:

Hradec Králové, 2010

Mgr. Kateřina Kavková

Prohlašuji, že jsem tuto rigorózní práci vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje jsou uvedeny v seznamu použité literatury a jsou v práci řádně citovány.

Děkuji paní Doc. PharmDr. Lence Tůmové, CSc. Za metodickou pomoc při zpracování rigorózní práce, cenné rady a odborné připomínky.

## ABSTRAKT

V této rigorózní práci je zpracován přehled o interakcích, které vznikají následkem současného užití léčiv a léčivých rostlin, nebo látek přírodního původu. Citovaná literatura zahrnuje články z odborných časopisů (British Journal of Clinical Pharmacology), periodik a internetových databází (Web of Science, Science Direct) v období duben 2007 – červen 2010. Ze všech 123 uvedených rostlin bylo nejvíc interakcí zaznamenáno u rostlin *Hypericum perforatum* (30,96 %), *Ginkgo biloba* (15,48 %) a *Piper nigrum* (9,67 %). Z terapeutických skupin nejvíce interagují rostliny s antikoagulancii (30,08 %), zejména warfarinem, dále s analgetiky včetně antipyretik a NSAID (21,95 %) a s antidiabetiky (18,69 %). V předchozím období 2002 – 2007 měly vedoucí postavení v interakcích tyto rostlinné druhy: *Hypericum perforatum*, *Panax ginseng* a *Ginkgo biloba*, z terapeutických skupin antikoagulancia, antihypertenziva a antiagregancia (kyselina acetylsalicylová). Interakce mohou být ovlivněny interindividuálními rozdíly, prostředím, citlivostí metod, koncentrací testovaných látek. Počet interakcí se neustále zvyšuje, mnohé z nich nebyly zatím zjištěny nebo blíže zkoumány. Bude zapotřebí provést mnoho dalších testů a studií, zvýšit informovanost, snížit výskyt pochybení mezi laiky i profesionály a dokumentovat nově zjištěné interakce mezi léčivy a přírodními preparáty.

## ABSTRACT

This rigorous thesis created overview of herb-drug interactions. Cited literature includes articles published in the journals (British Journal of Clinical Pharmacology), periodicals and internet databases (Web of Science, Science Direct) since April 2007 till June 2010. Of the total 123 medicinal plants the largest amount of interactions was recorded at *Hypericum perforatum* (30,96 %), *Ginkgo biloba* (15,48 %), *Piper nigrum* (9,68 %). Herbs interact mostly with anticoagulants (30,08 %), especially thanks to warfarin; analgetics including antipyretics and NSAIDs (21,95 %); and antidiabetics (18,69 %). In the period 2002 – 2007 the leader interaction position had anticoagulants, too, followed by antihypertensives and acetylsalicyl acid. Interactions can be influenced by interindividual differences, at the test-level there depends on test-sensitivity, concentration of tested drugs and herbs. The number of interactions is increasing. It is necessary to deal with interactions, increase know-how, reduce mistakes among patients and health-care professionals and document new herb-drug interactions.

## OBSAH

### Obsah

ÚVOD.....	7
CÍL PRÁCE .....	8
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	9
TEORETICKÁ ČÁST .....	10
Rostlinné přípravky .....	10
Lékové interakce .....	10
Toxicita interakcí.....	15
Monooxygenasový systém s cytochromem P450.....	17
Efluxní a MDR proteiny .....	19
Flavonoidy – vliv na ABC transportéry .....	21
Interakce léčiv s potravinami.....	22
Interakce u různých skupin pacientů .....	23
Tradiční čínská medicína .....	26
SPECIÁLNÍ ČÁST.....	29
Tab. 3 – Přehled interakcí léčivá rostlina – léčivo .....	30
Doprovodný komentář k Tab. 3 .....	50
Tab. 4 – Přehled interakcí farmakologická skupina – léčivá rostlina .....	124
Doprovodný komentář k Tab. 4 .....	146
DISKUZE.....	150
ZÁVĚR .....	156
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	157

## ÚVOD

Studium interakcí mezi rostlinnými přípravky a léčivy sahá až do doby před mnoha tisíci lety, kdy byly zkoumány účinky kombinací rostlin. Mnohem bezpečnější směsi rostlin byly připravovány a využívány v tradiční medicíně – čínské, japonské (Kampo) a indické (Ayurveda). V poslední době stoupá užívání rostlinných preparátů současně s léčivy, ale nejsou jimi nahrazovány. Díky tomu stoupá zájem o interakci rostlin a léčiv. Zvýšené užívání léčiv, která jsou mnohdy předepisovány pacientům v kombinaci s jinými, má za následek zvýšené náklady na zdravotní péči a ceny léčiv. Dále vzrůst tendence rezistence vedl k hledání alternativních způsobů léčby. Snížená efektivita a selhání léčby moderními léčivy dalo šanci k opětovnému užití rostlin. K dosažení klinické odpovědi přispívá i fytotherapie, a to podpůrnými vlivy, aditivním či synergickým působením chemických sloučenin (ať už na jedno nebo více cílových míst) spojeným s fyziologickými procesy /13/.

Díky zvýšenému užívání rostlinných preparátů a dalších doplňků stravy je nutné, aby jak zdravotničtí pracovníci, tak pacienti – uživatelé potravinových doplňků věděli o možnostech vzniku problémů vyplývajících z konzumace těchto preparátů v kombinaci s konvenčními léčivy. Dokumentace interakcí mezi léčivy a přírodními preparáty je založena na znalostech očekávané farmakologické aktivity, údajů zjištěných *in vitro*, při klinických studiích, nebo při hlášených případech, které mají často ráz subjektivně relevantní informace /3/.

Interakce mají souvislost s enzymy metabolizujícími léčiva a transportními systémy léčiv, nabízí se zde i možnost farmakodynamických interakcí. Jelikož nejsou známy kompletní farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti většiny rostlinných přípravků, nelze často předpovědět možné interakce, přičemž potenciální interakce se častěji vyskytují u léčiv s úzkou terapeutickou šíří. Navzdory celosvětovému užívání rostlinných preparátů a povědomí o možnosti vzniku interakcí bude nutné provést mnoho dalších studií a zvýšit komunikaci mezi zdravotníky i mezi zdravotníky a pacienty při řešení dané problematiky /3/.

## **CÍL PRÁCE**

Cílem této rigorózní práce je vytvořit přehled o léčivých rostlinách, potravinových doplňcích nebo přírodních látkách rostlinného původu, které interagují se syntetickými léčivy v případě současného podání, resp. užití. Informace jsem čerpala zejména z internetových databází Web of Science, Springer Link, Current Contents a dále z periodik zabývajících se touto problematikou.



## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACEI – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu

ATP - adenosintrifosfát

AUC – plocha pod křivkou

C-max – maximální koncentrace léčiva

CNS – centrální nervová soustava

COX - cyklooxygenáza

CYP – cytochrom

CYP3A4 – isoenzym 3A4 cytochromu P450

CYP450 – cytochrom P450

FDA – Food and Drug Administration

GABA – kyselina  $\gamma$ -aminomáselná

GIT – gastrointestinální trakt

HPLC – vysokoučinná kapalinová chromatografie

MAO, I-MAO – inhibitory monoaminoxidázy

INR - International normalized ratio

MAO, MAO-B – monoaminoxidáza (B)

NNRI – nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

NSAID – nesteroidní antiflogistika

RAA systém – renin-angiotenzin- aldosteronový systém

RIMA – reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy A

SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

$t_{1/2}$  - eliminační poločas

TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor  $\alpha$

## TEORETICKÁ ČÁST

### Rostlinné přípravky

Rostliny představovaly v historii zdroj nových účinných látek a také léčby nemocí. Velké množství sekundárních metabolitů bylo využito k výrobě komerčně důležitých farmaceutických sloučenin. Mezi lety 1983 a 1994 mělo původ v přírodních produktech 41 % nově schválených léčiv a 60 %, co se týče protiinfekčních a protirakovinných léčiv /13/.

Rostlinné preparáty jsou na poli medicíny využívány ve velkém měřítku, jejich účinky jsou dobře známy – užívají se pro běžnou léčbu bolesti i k terapii mnoha dalších onemocnění. Se zvyšujícím se počtem využití rostlinných přípravků v klinické praxi roste taktéž zájem o molekulární analýzu jejich účinků. Pro dobrou orientaci ve velkém množství informací je nezbytná existence dobře fungujícího informačního systému. Mj. proto vznikla databáze THINKherb, která poskytuje v neposlední řadě informace o možných rostlinných interakcích /4/. Další zjištění týkající se interakcí léčiv s rostlinnými preparáty bylo nalezeno díky databázi Medline. Získaná data ukazují, že alternativní medicína může ovlivnit hodnoty laboratorních testů. Např. u pacienta došlo důsledkem užití čínské medicíny - Chan Su a Dan Shen k falešnému zvýšení, resp. snížení hladiny digoxinu. Třezalka zvyšuje clearance mnoha léčiv a také snižuje hodnoty koncentrace cyklosporinu, digoxinu, teofylinu atd. Kava nebo rozrazil jsou příčinou toxického vlivu na játra a zvyšují alanin-aminotransferázu, aspartát-aminotransferázu a bilirubin u zdravých jedinců. Proto je důležitá komunikace mezi zdravotnickými pracovníky a také informovanost o tom, jaké preparáty daný pacient užívá /6/.

### Lékové interakce

Lékové interakce jsou definovány jako stavy, kdy současné podání dvou léčiv ovlivní nějakým způsobem, resp. různými mechanismy, účinek jednoho nebo obou současně podávaných léčiv. Jsou známy i lékové interakce, kdy ke

změně účinku léčiva může dojít i při následném podávání druhého léčiva nebo po vysazení jednoho ze dvou současně podávaných léčiv. Známý jsou i farmakokinetické interakce, kdy podání látky ovlivní sice u druhé látky její osud v organismu, ale tato změna nemusí být klinicky významná. Lékové interakce mohou být prospěšné, tj. žádoucí, nebo škodlivé, tj. nežádoucí. Velká pozornost je věnována nežádoucím interakcím, nesmí se však zapomínat na interakce žádoucí, někdy využívané i při výrobě hromadně vyráběných přípravků /1/.

Vznik klinicky významných lékových interakcí je pravděpodobný

→ u léčiv se strmou křivkou závislosti účinku na dávce a nízkým terapeutickým indexem, u kterých relativně malé změny koncentrace léčiva v cílovém místě (receptor, enzym) vyvolávají podstatné změny v účinku (např. digoxin, lithium)

→ u látek známých jako induktory nebo inhibitory jaterních mikrosomálních enzymů

→ u látek metabolizovaných kinetikou nultého řádu, kde malá interference s kinetikou může vést k výrazným změnám koncentrace v plazmě (např. fenytoin, theofylin)

→ u dlouhodobě používaných látek s požadavkem precizní kontroly koncentrace v plazmě (např. antiepileptika, antiarytmika, lithium)

→ při používání více léčiv najednou, protože s každým přidáním dalšího léčiva může vzniknout nová kombinace se speciálním rizikem

→ při účinnosti mnoha léčiv u jednoho onemocnění, protože tato skutečnost zvyšuje možnost jejich současného užívání (např. současné užívání salbutamolu a teofylinu u astmatu zvyšuje riziko srdečních dysrytmií)

→ u těžce nemocných, protože mohou užívat mnoho léčiv – může být obtížné odlišení iatrogenního onemocnění – jejich stav může vést k neschopnosti tolerovat další účinek

→ u pacientů s výraznými poruchami funkce jater nebo ledvin, hlavních orgánů eliminace léčiv z organismu – u starých nemocných (nad 65 let), kteří často trpí

řadou onemocnění, užívají současně mnoho léčiv a jsou zvýšeně citliví na některé nežádoucí účinky /1/.

### *Farmakodynamické interakce*

Obě látky působí na cílové místo klinického efektu, a to synergicky nebo antagonisticky. Mohou působit na stejné nebo odlišné receptory nebo děje zprostředkující podobné biologické efekty (alkohol a benzodiazepiny – sedace, morphin a naloxon – zvrát předávkování opioidu, rifampicin a isoniazid – účinná tuberkulostatická kombinace, co-trimoxazol – antimikrobiální kombinace) /1/.

### *Farmakokinetické interakce /1, 70/*

Látky interagují vzdáleny od cílového místa, a tím dochází ke změně koncentrace léčiva v plazmě (a ve tkáních), takže množství látky v cílovém místě účinku, a tedy její výsledná účinnost, jsou změněny. Příkladem může být indukce enzymů, kompetice o vazebná místa na proteiny plazmy. Důsledkem těchto interakcí ve smyslu změny účinku je antagonismus nebo synergismus.

Interakce během absorpce: Komplexní prostředí gastrointestinálního traktu umožňuje přímé nebo nepřímé interakce látek ovlivněním fyziologie trávicího ústrojí a obvyklým výsledkem těchto interakcí je snížení absorpce. Přímá chemická interakce je významnou příčinou snížení absorpce. Změny motility trávicího ústrojí mohou být vyvolány řadou látek. Látky s antimuskarinovými účinky (některá antidepresiva, antipsychotika) zpomalují absorpci některých látek. Laxativa zkracují dobu přítomnosti látek v tenkém střevě a omezují možnost vstřebávání málo rozpustných látek (např. digoxinu, kortikosteroidů).

Interakce během distribuce: Vytěsnění z vazby na bílkoviny plazmy může přispívat k nežádoucím účinkům léčiv. Vytěsnění z vazby má význam především u těch látek, které se váží na bílkoviny velkým podílem. Volná koncentrace vtěsněné látky se však obvykle v důsledku redistribuce, metabolismu a exkrece brzy vrátí k původní úrovni a zvýšení účinku je přechodné. Aby vytěsnění z vazby vedlo ke klinicky významné interakci, je obvykle nutné spolupůsobení dalšího

mechanismu. Vytěsnění z vazby ve tkáních může vést k vážným nežádoucím účinkům (např. chinidin vytěsňuje digoxin a snižuje jeho exkreci ledvinami).

Interakce během metabolismu: Indukce jaterních mikrosomálních enzymů urychluje biotransformaci a může vést k selhání léčby (např. kontraceptiva – otěhotnění, warfarin – trombóza, ale hemoragie po vysazení induktoru).

Interakce v průběhu exkrece: Klinicky významné, přínosné i potenciálně nebezpečné interakce se vyskytují v ledvinách. K ovlivnění pasivní difúze dochází změnou pH moči, většinou se snížením resorpce a zvýšením exkrece látek. Organické kyseliny jsou přenášeny z krve do moči aktivním transportem přes renální tubulární epitel. Snížení exkrece methotrexátu kyselinou acetylsalicylovou nebo digoxinu chinidinem přispívá ke vzniku potenciálně nebezpečných interakcí těchto kombinací.

Bezpečnostní riziko rostlinných přípravků je většinou mnohem nižší než riziko, které potenciálně hrozí při užívání moderních léčiv. Následující tabulka opět potvrzuje fakt, že rostlinné přípravky mají vliv nejvíce na CYP3A4. Tento trend potvrzuje i studie, při které přibližně 75 % komerčních přípravků prokázalo výraznou inhibici CYP3A4. Mezi největší inhibitory patří *Hydrastis canadensis*, *Hypericum perforatum*, *Uncaria tormentosa*, dále *Echinacea angustifolia*, *Chamomila recutita*, *Glycyrriza glabra* /70/.

Tab. 1 – Možnosti ovlivnění CYP450 /70/

P450	Substrát	Inhibitor	Induktor
CYP1A1		vitamín A	<i>Brassicaceae</i> , kouření
CYP1A2	kofein	flavony	<i>Brassicaceae</i> cigaretový kouř grilované hovězí maso
	melatonin	kvercetin	
CYP2A6	kumarin	grapefruit	barbituráty
	nikotin		
CYP2C19	amitriptylin	<i>Ginkgo</i> <i>Piper methysticum</i> <i>Hypericum perforatum</i>	barbituráty rifampin
	citalopram		
	klomipramin		
	cyklofosfamid		
	diazepam		
	hexobarbital		
	imipramin		
omeprazol			

	fenytoin		
	progesteron		
	propranolol		
CYP2E1	kofein	disulfiram <i>Taraxacum officinale</i>	diallyldisulfid, etanol, isoniazid, isothiokyanáty ( <i>Brassicaceae</i> )
	dapson		
	teofylin		
	alkoholy		
CYP3A4	karbamazepin	česnek, červené víno, grapefruit, <i>Apiaceae</i>	<i>Hypericum perforatum</i>
	cyklosporin		
	digitoxin		
	diazepam		
	fluoxetin		
	haloperidol		
	methadon		
	sildenafil		
	warfarin		
	antihistaminika		
	blokátory kalciového kanálu		
	indinavir		
	inhibitory HMG Co a reduktázy		
	makrolidová antibiotika		

Interakce mezi léčivými a rostlinnými preparáty mohou být:

1. Potvrzené klinickým zkoumáním a studii
2. Podložené klinickými zprávami (interakce pravděpodobné, možné, nepravděpodobné)
3. Spekulativní (farmakologické hledisko)
  - pravděpodobné – založené na potvrzených farmakologických vlastnostech rostlin
  - možné – založené na možných farmakologických účincích rostlin
  - spekulativní – založené na farmakologických testech na živočišných organismech (orální dávky odpovídající terapeutickým dávkám)

→vysoce spekulativní – založené na farmakologických vlastnostech rostlin nebo jejich obsahových látek, které byly zjištěny *in vitro* testy, vysokými p. o. dávkami podanými zvířatům, nebo podanými injekčně

4. Nepřesné nebo zavádějící – založené na chybných předpokladech o rostlině nebo jejich farmakologických účincích /70/.

Některé interakce mezi xenobiotiky a CYP450 mohou být také prospěšné. Např. isothiokyanáty, diosmin, resveratrol a aromatické složky koření mohou ovlivnit detoxifikační procesy. Indukcí CYP450 zajišťují antimutagenní, antikancerogenní a kardioprotektivní účinky /70/.

## Toxicita interakcí

Podle informací z uvedené studie autoři při zjišťování interakcí mezi léčivem a rostlinami popsali 32 interagujících léčiv, přičemž většina z nich patří mezi antikoagulantia, sedativa, antidepresiva, perorální kontraceptiva, HIV-antivirotika, léčiva kardiovaskulárního systému, imunosupresiva a cytostatika. Většina z vyjmenovaných léčiv jsou substráty cytochromu P450 nebo P-glykoproteinu a mají úzkou terapeutickou šíři. Avšak např. karbamazepin, pravastatin a další neinteragují s rostlinnými preparáty. Interakce jsou založeny na farmakokinetických a farmakodynamických mechanismech a důsledkem jsou změněné hodnoty clearance, celková odpověď nebo toxicita (mírná, stření či fatální – záleží na mnoha faktorech – charakter léčiva, rostliny a stav pacienta). Toxicitu vznikající z interakcí léčivo – rostlina lze minimalizovat předcházením vzniku interakcí a lékovým monitoringem. K realizaci je třeba použít základy již zmíněné farmakokinetiky. Není-li léčivo metabolizováno cytochromem P450 nebo transportováno P-glykoproteinem, pak existuje reálný předpoklad, že nedojde ke vzniku interakce s rostlinnými preparáty /6/. Metabolity některých složek rostlinných přípravků mohou mít nejen toxické, ale také mutagenní nebo karcinogenní účinky – např. kyselina aristolochová obsažená v *Aristolochia sp.*. Redukcí nitro- skupiny jaterním CYP1A1/2, nebo extrahepatárními peroxidázami vznikají vysoce reaktivní ionty, které reakcí s makromolekulami (DNA, proteiny) mají za následek genovou mutaci v renálních buňkách a karcinogenezi.

Meziprodukty metabolismu některých flavonoidů (kvercetin) a alkenylbenzenů (methyleugenol, estragol) mohou být ve výsledku genotoxické (pulegon). Interakce způsobené inhibicí CYP byly zjištěny u těchto rostlinných složek: kapsaicin, glabridin, oleuropein, diallyl-sulfon, resveratrol. Tímto mechanismem může také snížena tvorba toxických metabolitů a karcinogeneze /89/.

Další článek popisuje jiné možnosti, jak předejít riziku vznikajícímu díky interakcím léčivo – rostlina. Systematickým přístupem můžeme minimalizovat neobvyklé následky interakcí. Je třeba identifikovat a ohodnotit riziko, využít strategie pro omezení rizika a následně tyto strategie zhodnotit. Těmito způsoby lze dojít k omezení rizik a nežádoucích interakcí. Této problematice se věnuje sekundární péče, v poslední době se však tento výzkum přesouvá i do primární péče. To proto, aby došlo ke zlepšení zdravotnických postupů v primární péči a k monitoringu výsledků /7/.

Mnoho zemí včetně Velké Británie je zapojeno do farmakovigilančních systémů, aby tak došlo ke zlepšení identifikace interakcí a rizik. Je poměrně málo nákladné sbírat a interpretovat záznamy z řad dobrovolníků. V roce 2004 vydalo Evropské společenství směrnici, která umožňuje zjednodušené registrační řízení pro alternativní medicínu, která nesplňuje požadavky jako konvenční léčivé přípravky. Následně může být legálně hlášena farmakovigilance těchto produktů zdravotnickým organizacím. Efektivita těchto hlášení záleží na vnímavosti jedince, dispenzaci a užívání herbální medicíny. Nabízí se možnost nedostatečného podávání hlášení. Podle dotazníku mezi britskými farmaceuty se 70 % z nich zřídka ptalo nebo téměř nikdy neptalo pacientů na užívání komplementární medicíny v případě předpokladu nežádoucích účinků konvenčních přípravků. Naproti tomu 69 % konzumentů herbálních přípravků nikdy nekonzultovalo vážné nežádoucí účinky se svým praktickým lékařem. A proto by mělo být součástí příbalových letáků doporučení kontaktovat lékaře nebo farmaceuta v případě neočekávaných vedlejších účinků /7/.

Experimentální studie objasňují mechanismy např. modulace P-450, ale nelze se vyhnout potřebě provést klinické studie. Jestliže u nich není zaznamenána interakce, znamená to bezpečné podání pro všechny uživatele. Může však dojít i k neadekvátním závěrům – např. při studii prováděné s třezalkou nedošlo



k dostatečně dlouhému vystavení testovaných jedinců, aby došlo k ovlivnění enzymů ve smyslu indukce. Dále jsou studie většinou prováděny v malých homogenních skupinách dobrovolníků nebo relativně zdravých pacientů. Vzniká tak potenciální riziko ovlivnění přidruženými komorbiditami. Farmakoepidemiologické studie by překonaly hlášené případy interakcí a klinické studie, ale jsou vzácné. Hlavním důvodem je fakt, že v Evropě i Americe je herbální medicína volně dostupná (tzn. bez předpisu) a není zahrnuta do zdravotních záznamů pacienta, ani do preskripčních databází. Řešením by bylo tyto informace ukládat a následně použít ve farmakoepidemiologických studiích /7/.

Snížení rizika vzniku interakcí a nežádoucích účinků může ovlivnit také samotný pacient, který se rozhoduje pro koupi daných produktů. Přitom je zajisté ovlivněn výrobcí těchto preparátů, lékaři, lékárníky, příbalovými letáky. Také odborným doporučením, a proto by měl prodej doplňků stravy zůstat výhradně svěřen do rukou lékáren. Komunikace a konzultace s pacientem je též nezbytná, což je problémem internetových prodejců. Samozřejmě význam spočívá i ve vzdělávání zdravotnických pracovníků /7/.

## **Monooxygenasový systém s cytochromem P450**

Tento enzymový systém je hlavním katalyzátorem oxidačních biotransformačních reakcí. Představuje skupinu enzymů schopných metabolizovat rozsáhlý a různorodý počet chemických látek i faktorů prostředí. Tyto enzymy, hemové proteiny s jedinečnými redoxními vlastnostmi, jsou lokalizovány na membránách hladkého endoplazmatického retikula četných tkání. Cytochrom P450, autoxidabilní hemoprotein, tvoří v redukované formě komplex s oxidem uhelnatým s intenzivním absorpčním maximem při vlnové délce 450 nm (odtud název P = peak). Monooxygenasový systém s cytochromem P450 je tvořen pevným spojením hemoproteinu s NADPH-cytochromP450-reduktázou (poměr 10:1) jako zdrojem elektronů v prostředí fosfatidylcholinu. Existuje mnoho isoform cytochromu P450, klasifikace těchto forem je založena na sekvenci podobnosti jednotlivých proteinů. Enzymy, které patří do jedné genové rodiny,

musí mít ve složení aminokyselin identitu větší než 40 %, při zařazení do jednotlivých subrodin musí být identita větší než 55 %. Různí členové rodiny vykazují odlišnou, ale často se překrývající substrátovou specifitu /1/.

V preparátech lidských jaterních mikrosomů byly identifikovány četné izoformy cytochromu P450. Z těchto izoform jsou zřejmě hlavními izoformami cytochromu P450 v lidských játrech následující cytochromy: CYP1A2, CYP2A6, CYP2A9, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4. Oxidační reakce katalyzované monooxygenasovým systémem vyžadují hemoprotein cytochrom P450, NADPH-cytochrom P450-reduktázu, NADPH a molekulární kyslík. Po vazbě železitého iontu obsaženého v molekule cytochromu P450 dochází ke změně konformace  $Fe^{3+}$  redukcí na  $Fe^{2+}$ . Tato redukce je způsobena přenosem elektronu z NADPH na cytochrom P450 pomocí NADPH-cytochrom P450-reduktázy. V přítomnosti molekulárního kyslíku se tvoří komplex  $Fe^{2+}O_2DH$ , který přijímá proton (z reduktázy nebo z cytochromu  $b_5$ ). Tvoří se peroxidový komplex  $Fe^{2+}OOH'DH$ . Druhý proton štěpí tento komplex za tvorby a komplexu  $(FeO)^{3+}.DH$ . Vodíkový atom je z tohoto komplexu vytažen za tvorby volné radikálové molekuly léčiva  $D^{\cdot}$ , která s vázaným radikálem  $OH^{\cdot}$  tvoří hydroxylované léčivo (DOH), jež se uvolňuje z komplexu současně s regenerací cytochromu P450 do původního stavu /1/.

Léčiva se chovají jako substráty, inhibitory nebo induktory cytochromu P450. Tuto jejich vlastnost lze předpovědět. Současnou administrací těchto látek se známými substráty CYP3A může dojít ke změně povahy léčiva, účinku nebo toxicitě. Mezi známé a klinicky významné inhibitory CYP3A4 patří makrolidová antibiotika, HIV-antivirotika, antidepresiva, blokátory kalciového kanálu, steroidy a jejich deriváty a v neposlední řadě i herbální přípravky a doplňky stravy. Induktory CYP3A4 zahrnují jen malou skupinu léčiv, např. fenytoin nebo ritonavir. Při vývoji léčiv bylo zavedeno studium interakcí s CYP3A4. U nově syntetizovaných sloučenin, resp. v rané fázi jejich vývoje se provádí detekce možných inhibičních nebo indukčních vlivů na CYP3A4. Tento krok je rozhodující pro předcházení potenciálních interakcí mezi léčivy a nežádoucích účinků /21/.

Induktory zvyšují syntézu cytochromu P450, způsobují zvýšenou rychlost biotransformace, a tak dochází ke snížení dostupnosti původního léčiva v těle a mnohdy ke zvýšení toxicity léčiva (paracetamol, isoniazid). Induktory jsou velmi často specifické vůči určité formě aktivní molekuly cytochromu P450. Inhibitory jsou rovněž většinou selektivní vůči odlišným izoformám cytochromu P450 a klasifikují se podle jejich mechanismu účinku. Některá léčiva kompetují o aktivní místo na enzymu, i když sama nejsou substráty pro enzym. Mnohé interakce mezi léčivy způsobené inhibicí nebo indukci enzymů P450 jsou klinicky velmi významné /1/. Inaktivací CYP3A4 dochází k interakcím, které zahrnují delší časový úsek a v souvislosti s mnoha faktory mohou být fatálně toxické. Lékaři i pacienti by měli předepisovat/užívat bezpečné kombinace léčiv, event. vhodně přizpůsobit dávkování léčiv, monitorovat hladiny léčiv s úzkým terapeutickým spektrem, a tím minimalizovat výskyt interakcí /90/.

Studie, která hodnotila potenciální interakce mezi léčivy a rostlinnými přípravky, se zaměřila na detoxifikační fázi xenobiotik a sulfotransferázu 1A3 (SULT1A3). Tento enzym je exprimován do intestinálního epitelu. Inhibice dopaminu, typického substrátu výše zmíněného enzymu, byla zjištěna u extraktu *C. sinensis*, *V. vinifera*, *G. biloba*, *H. perforatum*, *S. marianum*. Přípravky s obsahem těchto extraktů mohou zvýšit biodostupnost léčiv. *Chlorella* a rutin inhibici dopaminu nezpůsobily /91/.

## Efluxní a MDR proteiny

Předpokládané účinné látky přírodních produktů a také další složky mohou interagovat s různými léčivy. Tyto interakce jsou popisovány jako indukce nebo inhibice enzymů metabolizujících dané látky nebo efluxní proteiny léčiv. Interakce mohou změnit biodostupnost léčiv díky změnám při absorpci, metabolismu a distribuci. Současné působení efluxních pump a cytochromů vede ke snížení biodostupnosti mnoha léčiv. Modulace těchto systémů je klíčem ke změněné systémové koncentraci léčiv. Inhibiční efekt na efluxní proteiny a CYP3A4 má za následek zvýšení koncentrace vedoucí k toxicitě, zatímco jejich indukce snižuje hladiny léčiv a vede ke snížení účinku a selhání léčby /19/.

Autor článku uvádí spotřebu v nejčastěji prodávaných rostlinných přípravků: Ginkgo (238,6 USD), česnek (160,0 USD), třezalka (147,7 USD), ženšen (120,9 USD), echinacea (108,8 USD), kava (31,1 USD) /19/.

Součástí rostlinného přípravku může být substrátem pro některou z isoform CYP nebo efluxního systému. Výsledkem může být vyšší plazmatická koncentrace způsobená kompetitivní inhibicí. Indukcí CYP dochází ke snížení plazmatických koncentrací, mnohdy pod terapeutické hodnoty. Inhibice CYP450 vede k jeho snížené aktivitě, inhibicí efluxního systému se zlepšuje absorpce. Indukce je pomalý proces, závislý na rychlosti proteinové syntézy. Naproti tomu je inhibice mnohem rychlejší, zvláště jedná-li se o kompetitivní inhibici /19/.

P-450 je víceúčelový enzymový systém zapojený do metabolismu xenobiotik. Zejména CYP3A metabolizuje 50 – 70 % léčiv a zahrnuje přibližně 30 % jaterní a více než 70 % intestinální aktivity CYP. Snad klinicky nejvýznamnější lékové interakce byly zpozorovány u grapefruitové šťávy, resp. došlo k inhibici intestinální aktivity CYP3A4. Tytéž interakce byly vyvolány hyperforinem, hypericinem nebo kvercetinem. Díky kompetitivní inhibici dochází ke zvýšení terapeutických hladin a event. vyššímu riziku nežádoucích účinků pro pacienty. Tento fakt byl experimentálně dokázán na zdravých dobrovolnících. Záleží však na dávce a době trvání expozice. Při dlouhodobém užívání dochází ke zrychlení metabolismu xenobiotik, zatímco při krátkodobé expozici může být hladina léčiva zvýšena /19/.

Velký význam při ochraně buněk proti cytotoxickým látkám mají tzv. MDR (multidrug resistance) proteiny, které mají spojitost s ABC (ATP-binding cassette) efluxními pumpami a P-glykoproteiny. V nedávné době byly identifikovány i další ze skupiny MDR proteinů. Substrátová specifita a tkáňová distribuce těchto proteinů je rozdílná. Všechny tyto transportéry jsou převážně lokalizovány v plazmatické membráně a hrají důležitou roli při absorpci a eliminaci léčiv z různých tkání – tenké střevo, játra, mozek. Přesný mechanismus translokace však zatím nebyl zjištěn. Některé chemosenzitivizéry, které blokují P-glykoproteiny, fungují jako alternativní substráty. Onkogeny a tumor supresorové geny mohou ovlivnit množství P-glykoproteinů v různých tkáních. Závěr citovaného článku dodává, že xenobiotika, která jsou metabolizována CYP nebo

jsou subjekty P-glykoproteinů, mají potenciál pro interakci. Většina zde uvedených klinických studií uvádí rozdíly ve výsledcích závislých na expozici a dávce, podání a terapeutické šíři léčiva. Interakce jsou různé v závislosti na interindividuálních rozdílech – stravovací návyky, věk, zdravotní stav, genetická výbava jedince /19/.

## **Flavonoidy – vliv na ABC transportéry**

Denní příjem flavonoidů v USA se odhaduje na 1 g, ale je možné, že skutečná spotřeba je podstatně nižší. Flavonoidy jsou v organismu podrobeny intestinální i hepatické glukuronidaci a sulfataci. Díky těmto metabolitům a enterohepatálnímu oběhu je jejich přítomnost v systémové cirkulaci perzistentní. Zvýšený příjem flavonoidů je spojen se sníženým rizikem vzniku rakoviny, kardiovaskulárních onemocnění, osteoporózy a dalších s věkem spojených degenerativních onemocnění. To však nic nemění na skutečnosti, že flavonoidy mohou s konzumací konvenčních léčiv způsobit významné, až život ohrožující interakce /20/.

P-glykoprotein je efluxní transportér objevený v roce 1976, v jehož molekulární struktuře lze nalézt doménu s ATPázovou aktivitou, která může hydrolyzovat ATP a vzniká tak energie pro transport substrátů proti koncentračnímu gradientu. P-glykoprotein má široké spektrum substrátů včetně protirakovinných látek, léčiv ovlivňujících srdce, inhibitorů HIV – proteázy, imunosupresiv, antibiotik, steroidů a cytokinů. Mezi společné vlastnosti těchto sloučenin patří hydrofobní charakter, pozitivní náboj, nebo se jedná o neutrální sloučeniny s planární strukturou. Často je detekován i v rezistentních humánních nádorech a předpovídá tak špatnou prognózu. P-glykoprotein má nejméně dvě vazebná místa pro léčiva, resp. flavonoidy, jejichž interakce s P-glykoproteinem byly předmětem výzkumů. Vazbou na jedno z těchto míst byla prokázána stimulace druhého vazebného místa a transportní aktivita. Avšak užitím téhož modelu byly zjištěny i opačné efekty. Proto bylo nutné prozkoumat faktory mající za následek tyto rozporuplné výsledky. Nedávné studie dokazují, že mnoho flavonoidních aglykonů působí inhibičně na transport zprostředkovaný P-

glykoproteinem. Mezi tyto flavonoidy se řadí genistein, hesperidin a další přírodní látky - silymarin, katechin gallát aj. /20/.

Mechanismus účinku těchto interakcí není známý, ale může být ovlivněn přímým napojením na vazebná místa P-glykoproteinu. Koncentrace flavonoidů potřebná pro modulaci P-glykoproteinu musí být 10 µg a vyšší a může být dostupná po požití potravy i potravních doplňků. Metabolity flavonoidů (glukunoridy a sulfáty) nemusí interagovat, protože se jedná o organické anionty. Interakce lze tedy dosáhnout po podání velmi vysokých dávek, zejména při intravenózní aplikaci /20/.

## Interakce léčiv s potravinami

Interakce mezi léčivými a potravinami patří mezi běžně přehlíženou skupinu interakcí, a to i při předepisování léčiv praktickými lékaři. Potraviny, které obsahují komplex fytochemických sloučenin (ovoce, zelenina, bylinné směsi, koření a čaje), mají velký potenciál k interakcím – indukci či inhibici enzymů. Na konci 90. let 20. století bylo zjištěno, že grapefruitová šťáva zvyšuje účinky felodipinu. Od té doby se seznam interakcí léčiv s grapefruitovou šťávou rozšířil a našly se i další potraviny a nápoje, které mohou interagovat s podanými léčivými. Riziko spočívá v syntetických léčivech, zejména těch s úzkým terapeutickým spektrem /46/.

Důležitým aspektem je hodnocení poměru mezi prospěchem a rizikem užívání rostlinných preparátů. Jako příklad lze uvést zvýšení pokusů o sebevraždu - důvodem byla interakce mezi třezalkou a SSRI. V současné době se díky četným upozorněním nejsou žádné případy těchto interakcí hlášeny /46/.

Potraviny mohou hrát významnou roli při metabolismu léčiv. Jedná se o přípravky s obsahem vitamínu E, rybího tuku, propolisu, karotenoidů, brusinkové šťávy. Potenciální indukce záleží na strukturních vlastnostech - např. CYP1 je indukován planárními molekulami, CYP2 není ovlivněn allylovou skupinou. Kromě těchto faktorů působí na metabolismus také vlivy prostředí /70/.

Není pravdou, že všechny interakce s potravinami jsou škodlivé. Je možné, že některé z fytochemických sloučenin (isothiokyanáty, diosmin, resveratrol) mohou ovlivnit detoxifikační proces - indukovat CYP450 a také antimutagenní, antikancerogenní a kardioprotektivní vlastnosti /70/.

Jeden hlášený případ popisuje pacienta, který užíval třezalku a zároveň potraviny s vysokým obsahem tyraminu. U tohoto muže došlo k rozvoji hypertenzní krize, která vzniká z důvodu současného užívání MAO-I). V doporučených dávkách by k tomuto jevu dojít nemělo /2/.

Další případy interakcí složek potravy (např. grapefruit, resveratrol, *A. sativum*) s léčivy jsou uvedeny ve Speciální části – tabulkách (Tab.3 a Tab.4) i doprovodném komentáři. Níže uvedená tabulka uvádí ovlivnění léčiv některými potravinami.

Tab. 2 – Vliv vybraných potravin na léčiva /46/

Rok	Autor	Potravina/stimulant	Účinek na léčivo	vyjádření v %
1976	Conney	grilované maso	snížení C-max	75
1979	Pantuck	různé druhy zelí	snížení AUC	49
1982	Pantuck	cigaretový kouř	snížení AUC	20-40
1989	Bailey	grapefruit	zvýšení AUC	30-300
1991	Bano	pepř	zvýšení AUC; C-max	60-100
1996	Kall	brokolice	zvýšení exkrece do moči	10.40
1997	Jaruratan	Coca-Cola	zvýšení AUC	40-300
1998	Leclercq	řeřicha	zvýšení AUC	50
2001	Malhotra	pomeranče (Sevilla)	zvýšení AUC	76
2001	Tsunoda	červené víno	zvýšení exkrece do moči; snížení AUC	50; 30
2002	Piscitelli	česnek	snížení AUC; C-max	50; 54

## Interakce u různých skupin pacientů

U pacientů hospitalizovaných na interních odděleních v Izraeli byla hodnocena míra spotřeby herbálních preparátů a následně byly zjišťovány potenciální interakce. Záznamy vznikly na základě rozhovorů s pacienty. 26,8 % z celkem 299 dotazovaných pacientů od srpna do prosince roku 2005 užívalo

rostlinné nebo doplňkové přípravky, přičemž zdravotnický personál se na užívání rostlinných preparátů neptal 94 % z nich. Jen 23 % pacientů mělo záznam o užívání rostlinných doplňků. Spotřeba potravních doplňků měla spojitost se samoléčbou hypertenze, tromboembolických potíží, benigní hyperplazie prostaty a cholelithiázy. Bylo zjištěno celkem 7 možných interakcí (7,1 %). Nejzávažnější z nich uvedli autoři článku interakci mezi heřmánkovým čajem a cyklosporinem, dále došlo k interakci mezi kalcie a aspirinem, niacinem a simvastatinem, biotinem a metforminem nebo brusinkou a famotidinem /8/.

V americké populaci 14 – 16 % obyvatel užívá rostlinné přípravky zároveň s lékařem předepsanou medikací. V Izraeli bylo během studie prováděné u praktických lékařů zjištěno, že 36 % pacientů užívalo v roce 2006 komplementární medicínu a přitom polovina z nich současně užívala konvenční léčiva. Rodinní lékaři znají spotřebu doplňků stravy u svých pacientů, často jim ji i doporučují /8/. Jednotlivé interakce jsou uvedeny a popsány v tabulkové části a v doprovodném komentáři.

Užívání více léčiv a k tomu rostlinných a potravních doplňků může znamenat možné riziko pro starší pacienty. V období červen 2005 – březen 2006 bylo metodou dotazníku u lidí nad 60 let na hranici USA - Mexiko zjišťováno užívání těchto přípravků. 72,3 % dotázaných uvedlo současné užívání pěti a více léčiv; 16,2 % současně užívá 2 nebo více herbálních přípravků. 26,2 % konzumovalo 2 a více vitamínů, 6,9 % užívalo nutraceutika. Je nutno dodat, že pacienti z USA převýšili spotřebu mexických sousedů. Mezi muži a ženami nebyly nalezeny žádné výrazné rozdíly. Možnost výskytu alespoň jedné potenciální interakce byla odhalena u 46,2 % účastníků studie /9/.

Autoři výzkumu provedeného v části Brazílie v domácnostech došli k závěru, že osoby vyššího věku používají ve větší míře prostředky alternativní medicíny (nejen v Brazílii, ale také v mnoha jiných zemích). 10,6 % subjektů přiznalo užití rostlinných přípravků během posledních 15 dní, zejména se jednalo o ginkgo, koňský balzám a sójový extrakt. Téměř polovina dotázaných byla vystavena možnosti interakce, např. ginkgo - thiazidová diuretika/koagulancia. U této skupiny pacientů je nezbytné poskytnout jim adekvátní informace o léčivech a možných následcích nevhodných kombinací léčiv s potravními doplňky /10/.



Cílem další studie bylo analyzovat zvyky a možnosti ovlivňování rozhodnutí o výběru léčiva mezi vybranými italskými ženami. Během pěti měsíců byly se ženami vedeny rozhovory a závěrem lze říci, že 47 % dotázaných užívalo více než jeden rostlinný přípravek, někdy i během těhotenství, některé je daly i dětem. Nejčastěji užívanými produkty byly: propolis, aloe, kozlíkový kořen, brusinky, fenykl, smetánka, sléz, arnika, tymián a echinacea. Hlavním důvodem užití byla stimulace imunitního systému a léčení potíží respiračního traktu. Ve většině případů byly tyto rostliny užívány zároveň s léčivou (44,6 %) nebo homeopatií (11,8 %) a nebyly doporučeny poskytovatelem zdravotní péče. Nedostatek informovanosti svědčí o potřebě a významu větší komunikace pacientů se zdravotníky a nutnosti informačních programů pro pacienty – uživatele léčiv a rostlinných preparátů /11/.

Byl proveden také průzkum ke zjištění možné kombinace chemoterapeutik s rostlinnými preparáty u definované skupiny pacientů a následně k patřičnému vyvození klinických následků. U 42 pacientů s rakovinou užívajících rostlinné přípravky souběžně s chemoterapií bylo zjištěno 136 kombinací léčivo - rostlinný přípravek a 47 různých potenciálních interakcí na základě metabolismu P-450 a transportu P-glykoproteinu *in vitro*. Mezi nejčastější herbální preparáty patřil česnek, zázvor, zelený čaj a šťáva noni. Pro 48 % identifikovaných rostlin neexistují v literatuře žádná data týkající se možných interakcí. Klinické studie byly dostupné jen u 4 rostlin. Nejmenší interakční potenciál vykazoval zelený čaj a echinacea. Významné interakce byly zjištěny u česneku, a to jak *in vitro*, tak *in vivo*. Závěr studie uvádí, že velký počet zjištěných interakcí vybízí k provedení farmakokinetických studií /12/.

Další zdroj poukazuje na skutečnost, že většina herbálních přípravků zvyšuje cytotoxický efekt léčiv prozatím neznámými mechanismy. Blokátory kalciových kanálů zvyšují toxicitu syntetických cytostatických léčiv, např. paklitaxelu. Rostliny jako *Angelica chinensis* a *Zingiber officinale* díky obsahu kalciových blokátorů mohou zvýšit toxicitu chemoterapeutik. Přehled dále uvádí, že polovina onkologických pacientů užívá alternativní a herbální medicínu, často bez vědomí lékařů. Kombinacemi léčiv s těmito přípravky může dojít k ovlivnění mnoha míst biosyntetických mechanismů, dále k odlišnému mechanismu účinku, zablokování účinku a změně doby trvání účinku esenciálních makromolekul.

Interakční potenciál lze těžko předpovědět, je přitom nutné znát podrobně daný produkt, jeho detailní chemické složení, dávkování a stupeň rizika, mechanismus účinku a místo působení. Ačkoli z výsledků *in vitro* experimentů nelze přímo vyvozovat klinické účinky, pomáhají tyto studie objasnit různé procesy týkající se dané problematiky. U pacientů s léčbou rakoviny může dojít v kombinaci s léčivými k interakci s kvercetinem, katechiny, kurkuminem nebo genisteinem. Ze semisyntetických zástupců lze uvést taxany, vinca-alkaloidy, podofylotoxiny a kamptotekany /13/.

Jiný článek uvažuje o bariérách otevřené komunikace týkající se komplementární medicíny. Jsou zde popsány návrhy jak začít rozhovor a návod pro informativní dialog. I zde je patrný návrat k přírodním zdrojům, protože 75 % respondentů souhlasilo se stanoviskem, že užití konvenční a alternativní medicíny současně je lepší než užití těchto prostředků zvlášť. Použití přírodních produktů může být problematické, protože co je přírodní, nemusí být zároveň bezpečné. Např. červený jetel může být riskantní pro pacienty s rakovinou prsu. Antioxidanty mají význam při prevenci kardiovaskulárních onemocnění a rakoviny, ale mohou ničit také volné radikály uvolněné z chemoterapie. Některé rostliny mohou být kontaminovány toxiny z ovzduší nebo z výrobních procesů. Protože rostlinné preparáty nepodléhají takovým požadavkům jako léčiva, otázka bezpečnosti a účinnosti těchto prostředků zůstává nezodpovězena /14/.

## Tradiční čínská medicína

Studie provedená v Hong Kongu prokázala příznivý vliv herbálního preparátu zvaného Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) jako podpůrného doplňku při terapii bipolárních poruch karbamazepinem. Pacienti s touto medikací měli celkově nižší syndrom z vysazení, dále menší výskyt nežádoucích účinků a také nižší hladiny karbamazepinu v séru v porovnání s placebem. Jak unipolární, tak bipolární pacienti léčení FEWP uvedli výrazné zlepšení a klinickou odpověď. Výsledky naznačují, že FEWP zlepšuje toleranci karbamazepinu při dlouhodobém užití, které může být spojeno s nižšími hodnotami koncentrací karbamazepinu v krvi díky interakcím mezi léčivem a rostlinným přípravkem. Monoterapie

preparátem FEWP může být rovněž efektivní alternativou k léčbě depresivních poruch. Několik rostlin obsažených ve FEWP působí totiž jako antidepresivum, a to inhibicí monoaminové oxidázy, modulací monoaminové transmise a může také regulovat GABA<sub>A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> a dopaminové receptory nebo aktivitu cytosinů. Některé složky FEWP, např. baicalin, kyselina ferulová a paenonol mají neuroprotektivní účinky. Tato zjištění se mohou stát podkladem pro studium a výzkum nových antidepresivních látek /15/.

Shenmai injekce, směs extraktů z *Ginseng radix* a *Ophiopogonis radix*, je jednou z neznámějších herbálních produktů široce užívaných k léčbě koronární aterosklerotické kardiopatie a virové myokarditidy. Účelem studie bylo zjistit efekt tohoto přípravků *in vitro* a *in vivo* na bázi metabolických změn a činnosti cytochromu P-450 u potkanů. Výsledky ukazují, že přípravek Shenmai může potenciálně inhibovat CYP3A1/2 a CYP2C6, ale nemusí významně ovlivnit CYP1A2 a CYP2E1 /16/.

Tradiční čínská medicína se používá též při příznacích menopauzy. Na Taiwanu byla provedena studie, jejímž cílem bylo analyzovat užívání tradiční čínské medicíny u klimakterických žen. 64,9 % žen ve věku 45 – 55 let užívalo již zmíněnou terapii nejméně jednou. Důvodem byly nejvíce potíže muskuloskeletárního původu a pojivové tkáně. Více než polovina byla léčena akupunkturou a dalšími manipulativními terapiemi. Autoři studie dále dodávají, že taiwanské ženy v menopauze využívají čínskou medicínu ve větší míře než ostatní věkové skupiny. K vyřešení klimakterických symptomů se vypracovávají nové preskripční vzorce na základě kombinace dvou a více rostlinných prvků. Bude však zapotřebí provést studie potvrzující bezpečnost a popisující případné interakce /17/.

Složení přípravků tradiční čínské medicíny zapříčiňuje množství interakcí s mnoha cílovými místy v lidském těle. Proto vznikla recenze, která popisuje toxické aspekty této medicíny a jejích přípravků v různých krocích během produkce: sklizení, zpracování a konečná formulace. Během těchto procesů lze docílit snížení hodnot toxicity jednotlivých komponent. Tento fakt vysvětluje skutečnost, že ve směsích tradiční čínské medicíny některé složky (*Aconitum*, *Ephedra*) nejsou nikdy užívány samostatně. Oměj se užívá jen během zpracování

a v kombinaci se specifickou směsí dalších rostlin. Popis toxicity lze nalézt v čínském lékopise (2005). Tímto způsobem lze zajistit systematický přístup k léčení a prevenci onemocnění. Význam toxikologie pro zajištění kvality a bezpečnosti čínské herbální medicíny je stejně důležitý jako výzkumy založené na hlášeních a testech /18/.

## SPECIÁLNÍ ČÁST

V následující části je v tabulce uveden přehled interakcí mezi léčivými rostlinami a jednotlivými léky. Tabulka obsahuje názvy rostlin (řazené podle abecedy), jejich terapeutický účinek, léčivo, výsledek interakce, komentář a citovanou literaturu. V další tabulkové části je uvedena farmakologická skupina, léčivo, léčivá rostlina, výsledek interakce a citovaná literatura. Za každou tabulkou následuje komentář rozšiřující a doplňující její obsah.

**Tab. 3 – Přehled interakcí léčivá rostlina – léčivo**

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace	
<i>Acanthopanax senticosus</i>	nutriční doplněk, sedativum	digoxin	zvýšený transport léčiva		66	
		cefalexin	snížený transport léčiva			
<i>Aesculus hippocastanus</i>	terapie vaskulární nedostatečnosti	digoxin	inhibice transportu P-glykoproteinem	zjištěno experimentálně	2	
		gentamycin	renální insuficience		70	
<i>Agrimonia eupatoria</i>	adstringens, diuretikum	antidiarhoika	potenciace účinku léčiv		2	
		antihypertenziva	snížení krevního tlaku	zjištěno experimentálně		
<i>Allium sativum</i>	prevence aterosklerózy, zvyšuje riziko krvácení	lisinopril	hypotenze	1 hlášený případ	2, 70, 82	
		warfarin	zvýšení antikoagulačních vlastností			
		paracetamol	zvýšení glukuronidace			
		chlorzoxazon	inhibice CYP2E1	klinicky nevýznamná interakce		
		esenciální mastné kyseliny	snížení celkového a LDL cholesterolu			
		saquinavir, ritonavir	snížení AUC léčiva			
		chlorpropamid	hypoglykémie			70, 83
		fluindion	interakce není uvedena			81, 83
<i>Aloe (barbadensis/ferox/perryi)</i>	laxativum	methotrexat	zvýšený antikancerogenní účinek		69	
		kortikosteroidy	hypokalémie		2	
		diuretika	zvýšené ztráty draslíku a vody			

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Aloe vera</i>	protizánětlivý, imunomodulační, antibakteriální	glibenklamid	snížení hladiny glukózy		2
		kyselina askorbová	zvýšení AUC		
		zidovudin	snížení biodostupnosti léčiva	při dalších testech nepotvrzeno	70
<i>Althaea officinalis</i>	emolientní, hojivý	není uvedeno	zpomalení absorpce		70
<i>Ananas comosus</i>	protizánětlivý, analgetický	amoxicilin	zvýšená absorpce léčiva		2
		tetracyklin	zvýšení hladiny léčiva v séru		
<i>Anemone pulsatila</i>	spasmolytický, analgetický	silná analgetika	není uvedeno	jen doporučení	70
<i>Andrographis paniculata</i>	protizánětlivý, protialergický, antivirotický	léčiva metabolizovaná CYP2C, CYP3A	zvýšení hladiny plazmatických koncentrací		24
		antikoagulancia	protisrážlivý vliv	zjištěno experimentálně	2, 70
<i>Angelica sinensis</i>	odstranění menopauzálních a menstruačních potíží	diazepam	posílení svalové relaxace	zjištěno experimentálně	2, 70, 82
		nifedipin	inhibice metabolismu léčiva	zjištěno experimentálně	
		estrogeny	aditivní či antagonistické působení		
		warfarin	vzestup antikoagulačních vlastností warfarinu	2 hlášené případy	
<i>Apium graveolens</i>	chemoprotektivní, insektivní, fungicidní, diuretický	léčiva suplementující tyroxin	snížení účinku léčiv	2 hlášené případy	70
		paracetamol	hepatoprotektivní účinnost, prodloužené působení léčiva		70

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Areca catechu</i>	muskarinový, zužuje zornice	procyklidin	extrapyramidové symptomy - ztuhlost, třes, bradykineze	antagonismus léčiva a arekolinu	82
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	antiseptikum močových cest, diuretikum, adstringens	prednisolon, dexamethason, indomethacin	zvýšení protizánětlivých účinků	topické užití	70
		β-laktamová antibiotika	potenciace účinku léčiv	<i>in vitro</i>	
<i>Aspalathus linearis</i>	antioxidační, chemoprotektivní, imunomodulační	midazolam	snížení hodnot metabolitů		2
<i>Asparagus officinalis</i>	kardioprotektivní, sedativní	antikoagulancia	antagonistické působení	zjištěno experimentálně	2
<i>Asparagus racemosus</i>	diuretický, antirevmatický, snižuje hladiny glukózy a sekreci inzulínu	antidiabetika	zvýšený účinek léčiva	zjištěno experimentálně	2
		digoxin, ketoprofen	snížení absorpce léčiva		
		cyclosporin, dantrolen, morfin, paracetamol	zvýšení absorpce léčiva		
		estrogeny a jejich antagonisté	synergismus či antagonismus		
<i>Astragalus membranaceus</i>	hepatoprotektivum, imunostimulans	mitomycin, Vinca alkaloidy, cisplatina	zlepšení reakce po chemoterapii uvedenými léčivy	zjištěno u pacientů s rakovinou plic	2, 70
		cyklofosfamid	zmírnění imunosupresivního účinku léčiva	zjištěno experimentálně	
		antiretrovirotika	zvýšení účinku léčiva	<i>Astragalus</i> byl ve směsi s <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Artemisia capillaris</i> , <i>Morus alba</i> , <i>Carthamus tinctorius</i>	



Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Berberis vulgaris</i>	baktericidní, fungicidní, amebicidní	ciclosporin	zvýšení biodostupnosti léčiva		2
		fenylbutazon	zvýšení sérových hodnot léčiva	vytěsnění bilirubinu <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>	70
<i>Bupleurum falcatum</i>	protizánětlivý	karbamazepin	opožděná absorpce léčiva	experimentální údaje	2
		tolbutamid	zvýšená absorpce léčiva	experimentální údaje	
<i>Camelia sinensis</i>	stimulační, diuretický	antikoagulancia	potenciace účinku léčiv		2
		ciclosporin, tacrolimus	protektivní vliv před nežádoucími účinky léčiva		
		warfarin	snížení INR		
<i>Cannabis sativa</i>	psychoaktivní	alkohol	snížení pozornosti	pravidelné užívání konopí nezvyšuje účinky alkoholu	2
		chlorpromazin	snížení klinického působení	kuřáci potřebují zvýšené dávky antipsychotik	
		ciclosporin	zvýšení sérových hodnot léčiva	zjištěno experimentálně	
		disulfiram	hypomanické reakce	2 hlášené případy	
		fluoxetin	mánie	1 hlášený případ	
		nikotinové náplasti	zvýšení srdečního tepu	současné užití zvyšuje návykový potenciál	
		indometacin	antagonistické působení	klinické i experimentální údaje	
		morfin	zvýšené působení léčiva	možnost snížení dávky léčiva	
		fentyoin	indukce metabolismu	zjištěno experimentálně	
		sildenafil	infarkt myokardu		
		teofylin	zvýšení clearance léčiva		
		tricyklická antidepresiva	tachykardie		

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Capsicum sp.</i>	stimulační, karminativní, anstispasmodické	aspirin	snížení absorpce léčiva	zjištěno experimentálně	2
		digoxin	indukce P-glykoproteinu	zjištěno experimentálně	
		železo	inhibice absorpce léčiva	polyfenoly mohou vázat železo	
		pentobarbital, fenazon	inhibice metabolismu	zjištěno experimentálně	
<i>Cassia senna</i>	laxativum	kortikosteroidy	hypokalémie		2, 70
		kalium šetřící diuretika	hypokalémie	klinické i experimentální údaje	
		<i>Digitalis</i>	digitalisová toxicita		
		ketoprofen	snížení absorpce	zjištěno experimentálně	
		chinidin	snížení účinku léčiva		
<i>Centella asiatica</i>	léčba venózních onemocnění	protizánětlivá léčiva	snížení pevnosti v tahu		70
<i>Cimicifuga racemosa</i>	antirevmatikum, antitusikum, sedativum	antineoplastika	snížení cytotoxicity cisplatin, potenciace účinku	zjištěno experimentálně	2, 70
<i>Cinnamomum cassia</i>	digestivum	antidiabetika	podporuje snižování hodnot glukózy	subjekty s diabetes II. typu	2
<i>Citrus aurantium</i>	karminativum, digestivum, antihypertenzivum	dextromethorfan	zvýšení absorpce léčiva		2
		felodipin	zvýšení účinku léčiva		
<i>Citrus paradisi</i>	antioxidant, antimikrobiální působení	nifedipin, nisoldipin, felodipin	zvýšení účinku léčiva		2
		karbamazepin	poruchy zraku		
		tacrolimus	toxicita léčiva		
		warfarin, (benzethonium chlorid)	zvýšení INR		

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Coffea sp.</i>	stimulans, diuretikum	antidiabetika	dlouhodobé podávání - snížení kardiovaskulárního rizika, krátkodobé - zvýšení postprandiální glykémie		2
		nikotin	snížení absorpce léčiva		
		fenylpropanolamin	mánie		
<i>Cola acuminata</i>	stimulans, diuretikum	halofantrin	snížení biodostupnosti léčiva		2
<i>Commiphora wightii</i>	terapie hypertenze, epilepsie, obezity	propranolol	snížení absorpce léčiva		2, 70
		statiny	rhabdomyolýza	1 hlášený případ	
		diltiazem	snížení AUC		
		karbimazol	hypertrofie štítné žlázy		
<i>Crataegus laevigata, monogyna</i>	kardiotonikum, antihypertenzivum, antisklerotikum	antihypertenziva	snížení diastoly		2
		digoxin	snížení kontraktility		70
<i>Curcuma longa</i>	protizánětlivý, hepatoprotektivní	talinolol	snížení absorpce léčiva		2
		midazolam	zvýšení AUC	zjištěno experimentálně	
		antikoagulancia	potenciace účinku léčiv	<i>in vitro, in vivo</i>	70
<i>Echinacea purpurea</i>	imunostimulans	imunosupresiva	antagonistické působení	interakce založena na prognóze	2
		kofein	zvýšení clearance léčiva		81
		midazolam	zvýšení clearance léčiva		81
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	adaptogen	digoxin	zvýšení koncentrace léčiva		71, 82

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Ephedra sinica/gerardiana/equiseina</i>	dříve terapie astmatu, bronchitid, nachlazení	kardioaktivní glykosidy, halothan	poruchy srdečního rytmu		70
		guanethidin	potlačení antihypertenzního vlivu		
		deriváty ergotaminu, oxytocin	zvýšení rizika hypertenze		
		aminofylin	snížení koncentrace léčiva		
<i>Epilobium parviflorum</i>	zlepšuje chronické potíže prostaty	thiamin, kovové ionty, alkaloidy	inhibice absorpce léčiva	interakce taninů	70
<i>Epimedium brevicornu</i>	antirevmatikum, tonikum, estrogení vlastnosti	sildenafil, tadalafil, vardenafil	zvýšení relaxace <i>corpus cavernosum</i>	zjištěno experimentálně	2
<i>Eschscholzia californica</i>	anxiolytikum, sedativum, analgetikum	silná analgetika	není uvedeno	léčivá rostlina inhibuje MAO-B <i>in vitro</i>	70
<i>Ferula asafoetida</i>	karminativum, expektorans, deflatulens	warfarin	riziko krvácení	zjištěno experimentálně	2
<i>Filipendula ulmaria</i>	antacidum, antiulcerózum	ionty kovů, thiamin, alkaloidy	inhibice absorpce		70
<i>Foeniculum vulgare</i>	karminativum, spasmolytikum, expektorans	ciprofloxacin	snížení biodostupnosti léčiva	testování na myších	70
		pentobarbital	prodloužený spánek	testování na myších	
<i>Fucus vesiculosus</i>	zdroj minerálů, jódu, zeštlhlující efekt	antikoagulancia	snížení INR		2
		tyroxin	snížení účinku léčiva		70
<i>Galega officinalis</i>	léčba diabetu, redukce váhy	hypoglykemická léčiva, inzulin	snížování hodnot glukózy		70
<i>Garcinia cola</i>	stimulans, tonikum	gatifloxacin	synergické působení		27

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Geranium maculatum</i>	adstringens, antidiarhoikum	thiamin, ionty kovů, alkaloidy	inhibice absorpce	taniny mohou vázat ionty kovů	70
<i>Ginkgo biloba</i>	léčba demence, deprese, závratí, tinitu	tolbutamid	omezení účinku léčiva		31
		talinolol	zvýšení C-max		28
		teofylin	vzestup clearance		30
		valproát, fenytoin	snížení účinku léčiva		2, 81, 82
		nikardipin	snížení hypotenzních účinků	zjištěno experimentálně	
		diltiazem, nifedipin	zvýšené hodnoty AUC léčiv		
		haloperidol	zvýšení nežádoucích účinků		
		ibuprofen	prodloužené krvácení		
		fenobarbital	zvýšení metabolismu léčiva	zjištěno experimentálně	
		propranolol	snížení účinku léčiva	zjištěno experimentálně	
		inhibitory protonové pumpy	indukce metabolismu		
		risperidon	priapismus		
		trazodon	zvýšení metabolismu	kóma u ženy (80 let) s Alzheimerovou chorobou	
		ritonavir	snížení koncentrace léčiva		
		thiazidová diuretika	snížení hypotenzních účinků		
		insulin, hypoglykemická léčiva	zvýšení clearance léčiva		
		cilostazol, klopidrogel	prodloužení krvácení	studie u 10 zdravých dobrovolníků	
		kyselina acetylsalicylová, rofecoxib, warfarin	interakce blíže nepopsány	zjištěno pomocí kazuistik	81
digoxin	zvýšení AUC léčiva		82		

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Glycine max</i>	terapie hyperlipidemie, menopauzálních syndromů	kofein	zrychlení metabolismu		2
		substituce tyroidních hormonů	nutnost zvýšení dávky léčiva	inhibice peroxidázy	
		neselektivní IMAO	hypertenzní krize	potencilně fatální důsledky	
		warfarin	snížené účinky léčiva	snížení INR	
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	expektorans, antispasmodický a protizánětlivý	antihypertenziva	pseudoaldosteronismus		39, 40
		warfarin	zvýšená clearance léčiva		2
		laxativa	zvýšené ztráty draslíku		70
		kontraseptiva	riziko snížení účinku léčiva		
		kortikosteroidy	zvýšení účinku léčiva		94
		železo	zvýšení absorpce léčiva		2
<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	tonikum, léčba nachlazení, žaludečních vředů, diabetu	lidokain	zkrácení eliminačního poločasu		36
<i>Gymnema sylvestre</i>	antidiabetické účinky	hypoglykemická léčiva, inzulín	potenciální snižování hladiny glukózy		70
<i>Harpagophytum procumbens</i>	stomachikum, protizánětlivé účinky	NSAID	potenciální riziko krvácení	interakce založena na prognóze	2
		warfarin, kumariny	zvýšení účinku léčiva	klinické i experimentální údaje	2, 70
		antiarytmika	protektivní vliv na arytmiie	<i>in vitro, in vivo</i>	70
<i>Humulus lupulus</i>	sedativum, anxiolytikum, hypnotikum	kokain	tlumení excitačních účinků	zjištěno experimentálně	2
		diazepam	omezení vlivu na GABA-receptory	zjištěno experimentálně	
		paracetamol	prodloužení analgetického účinku	zjištěno experimentálně	
		pentobarbital	potlačení hypnotických účinků	zjištěno experimentálně	
		estrogeny	zvýšení účinku léčiva		
		antagonisté estrogenů	aditivní nebo antagonistický účinek		

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Hydrastis canadensis</i>	léčba kožních defektů, dyspepsií	fenylbutazon	zvýšení hladiny bilirubinu		70
		vitamíny skupiny B	snížení absorpce		
<i>Hypericum perforatum</i>	sedativum, adstringens, antidiarhoikum	<i>Piper methysticum</i>	zvýšení účinku <i>P. methysticum</i>		42
		prokainamid	zvýšená biodostupnost léčiva		43
		léčiva ovlivňující serotonin	serotoninový syndrom		46, 81
		kyselina 5-aminolevulinová	synergické působení	1 hlášený případ	2, 81, 82, 83, 86
		anestetika	prodloužení účinku léčiva, hypotenze		
		barbituráty	potenciace účinku léčiv		
		gliklazid, rosiglitazon, pioglitazon, repaglinid	snížení AUC		
		mefenytin	zvýšení clearance léčiva		
		fenytoin, fenobarbital	zvýšení clearance léčiva		
		alprazolam, midazolam	snížení AUC léčiva		
		kofein	zvýšení metabolismu léčiva	ovlivnění metabolismu závislé na obsahu hyperforinu	
		nifedipin, verapamil	snížení biodostupnosti léčiva		
		chlorzoxazon	zvýšení metabolismu léčiva	indukce metabolismu CYP2E1	
		digoxin	snížení absorpce léčiva		
		etoposid, ivabradin	indukce metabolismu léčiva	zjištěno experimentálně	

<i>Hypericum perforatum</i>	sedativum, adstringens, antidiarhoikum	NNRI, vorikonazol, statiny, inhibitory protonové pumpy, warfarin	snížení účinků léčiv		2, 81, 82, 83, 86
		talinolol	snížení AUC léčiva		
		tibolon	poškození jater		
		ciclosporin, erytromycin, imatinib, indinavir, irinotekan, methadon, orální kontraceptiva, tacrolimus	zvýšení plazmatických koncentrací léčiv, nebo clearance léčiv	zjištěno na úrovni klinického testování	
		buspiron, eletriptan, loperamid, nefazodon, nevirapin, phenprocoumon, prednison, teofylin, tryptophan	interakce nejsou blíže popsány	zjištěno pomocí kazuistik	
		fexofenadin	snížení C-max		
		tolbutamid	zvýšení hypoglykemických stavů		
		vorikonazol	snížení AUC, zvýšení clearance léčiva		
<i>Chitosan</i>	potravní doplněk při obezitě, cholesterolemii	griseofulvin	snížení AUC, prodloužení C-max	zjištěno experimentálně	2, 71
		warfarin	zvýšení INR	diabetik, 83 let	
<i>Koenzym Q10</i>	antioxidant	aldosteron	zvýšení reabsorpce sodíku	zjištěno experimentálně	2
<i>Linum usitatissimum</i>	snížení cholesterolu, estrogení účinky	antikoagulancia	zvýšení rizika krvácení	2 hlášené případy	2
<i>Lycium barbarum</i>	léčba diabetu, očních potíží, hypertenze, erektilní dysfunkce	antidiabetika	snížené hladiny glukózy v krvi		2
		warfarin	zvýšení hodnoty INR		
<i>Lycopus virginicus</i>	sedativní, antityroidní	tyroidní léčiva	není uvedeno	nepodávat současně s hormony štítné žlázy	70



Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Lykopen</i>	antioxidans	cholestyramin, probukol	snížení hladiny lykopenu		2
<i>Mahonia aquifolium</i>	antipsoriatický, protizánětlivý, čistící, antimikrobiální	bilirubin	zvýšené sérové hladiny léčiva		70
<i>Matricaria recutita</i>	terapie dyspepsií, flatulence, nervozity	warfarin	riziko potenciace účinku	1 hlášený případ	47
<i>Medicago sativa</i>	snížení cholesterolu, estrogenní účinky	antidiabetika	snížení hladiny glukózy	klinické i experimentální údaje	2
		ciclosporin	odvržení štěpu při renální transplantaci	imunostimulační působení	
<i>Mellilotus officinalis</i>	léčba zánětů, otoků a lomivosti kapilár	warfarin	vzestup INR		2
<i>Mentha piperita</i>	karminativum, diaforetikum, antiseptikum	kofein	opožděná absorpce léčiva	inhibice CYP1A2	2
		felodipin	zvýšení biodostupnosti léčiva		
		ciclosporin	inhibice metabolismu léčiva	zjištěno experimentálně	
		antacida, inhibitory protonové pumpy, antagonisté H2-rec.	abdominální dyskomfort	zvýšené pH může zapříčinit uvolnění mátové silice už v žaludku	
		železo, thiamin, alkaloidy	snížení absorpce	polyfenoly mohou vázat železo	70
<i>Mentha pulegium</i>	antibakteriální, antifungální	železo	snížení absorpce železa	polyfenoly mohou vázat železo	2
<i>Momordica charantia</i>	antidiabetický	rosiglitazon	zvýšený hypoglykemický účinek		48

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Morinda citrifolia</i> , <i>Orthosiphon stamineus</i>	hypotenzivum, antialergikum, prevence rakoviny; redukce váhy, detoxifikace	aminopyrin	zvýšení N-demethylasy		49
<i>Oenothera biennis</i>	protizánětlivý (využití při artritidě, premenstruačním syndromu, menopauzálních symptomech)	NSAID	zmírnění bolesti a otoků	interakce založena na prognóze	2, 70
		fenothiaziny	schizofrenní záchvat		
<i>Paeonia sp.</i>	protizánětlivý, analgetický	není uvedeno	interakce mezi paenolelem a ostatními složkami rostlinného preparátu (kyselina ferulová)		50, 76
<i>Panax ginseng</i>	stimulans, adaptogen	albendazol, alkohol	zvýšení clearance		2, 82
		antidiabetika	snížení postprandiálních hodnot glukózy	klinické i experimentální údaje	
		warfarin	snížení účinku léčiva	klinické i experimentální údaje	
		guarana	zvýšené stimulační působení		
		digoxin	falešné zvýšení laboratorních testů		
		IMAO	zvýšená citlivost, bolest hlavy, nespavost	2 hlášené případy	
		tamoxifen	inhibice účinku léčiva	možnost obsahu estrogenních sloučenin	
<i>Passiflora incarnata</i>	sedativní, hypnotický, anxiolytický	amfetamin	snížení hyperaktivity - antagonistické působení	zjištěno experimentálně	2
		fenobarbital	zvýšený sedativní efekt	zjištěno experimentálně	

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Paulinia cupana</i>	tonikum, stimulans	kofein	zvýšení účinku léčiva		2
		efedrin	rhabdomyolýza		
		<i>Piper methysticum</i>	myoglobinurie		
<i>Petroselinum crispum</i>	diuretikum, karminativum, antirevmatikum a léčba zánětlivých stavů	aminofenazon, paracetamol, pentobarbital	zesílený a prodloužený analgetický účinek	zjištěno experimentálně	2
		lithium	zvýšená koncentrace léčiva	preparát obsahoval medvědice, jalovec aj.	
		warfarin	zvýšení INR		
<i>Peumus boldus</i>	cholagogum, sedativum, diuretikum, antiseptikum	warfarin	zvýšené antikoagulační působení	zároveň užívání <i>Trigonella foenum-graecum</i>	70
<i>Phytolacca decandra</i>	léčba zánětlivých onemocnění horních cest dýchacích, průšnic, mastitid	imunosupresiva	zvýšení imunity		70
<i>Pimpinella anisum</i>	karminativní, antispasmodický	estrogeny	kompetice o receptor	zjištěno experimentálně	2
<i>Pinus pinaster</i>	antioxidans, léčba chronické žilní insuficience, kardiovaskulárních onemocnění, astmatu, zánětů	aspirin	mírné zvýšení inhibice krevních destiček	zjištěno experimentálně	2

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Piper kava/methysticum</i>	terapie strachu, úzkosti	alkohol	potenciace sedativních, hypnotických účinků		52, 54, 70
		benzodiazepiny, L-dopa, další antiparkinsonika	zvýšení účinků léčiva		70, 82
		chlorzoxazon	zvýšení clearance léčiva	interakce s CYP2E1	81
		paroxetin	teoretická interakce není blíže popsána		
<i>Piper nigrum</i>	karminativum, stomachikum	pentobarbital, fenobarbital	prodloužení doby spánku	zjištěno experimentálně	2, 82
		ampicilin, cefotaxim	zvýšený eliminační poločas	zjištěno experimentálně	
		isoniazid	snížená koncentrace léčiva v plazmě	zjištěno experimentálně	
		nevirapin	zvýšení AUC léčiva	inhibice CYP3A4	
		oxytetracyklin	zvýšená biodostupnost léčiva	zjištěno experimentálně	
		fenytoin	zvýšené hodnoty AUC		
		propranolol	zvýšená absorpce léčiva	AUC po jedné dávce zvýšena dvojnásobně, eliminace nebyla ovlivněna	
		rifampicin	zvýšení AUC	interakce piperinu ve směsi Trikatu nebyla výrazná	
		teofylin	zvýšení AUC		
		tyroidní hormony	snížené sérové hodnoty léčiv	zjištěno experimentálně	
		indometacin	zvýšení biodostupnosti léčiva	zjištěno experimentálně	
		diclofenac	zvýšená biodostupnost/snížená absorpce léčiva		
		oxyfenylbutazon	zvýšení absorpce léčiva		

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Piscidia erythrina</i>	analgetikum, spasmolytikum, mírné sedativum	silná analgetika	není uvedeno		70
<i>Pueraria montana</i>	zmírnění menopauzálních symptomů, menopauzální osteoporózy, migrén, hypertenze	methotrexat	snížení eliminace léčiva		2
		estrogeny a jejich antagonisté	zvýšení/snížení účinku		
<i>Rhamnus purshiana</i>	laxativum	antiarytmika	zvýšení účinku při dlouhodobém užívání		70
		digoxin, thiazidová diuretika, kortikosteroidy	zvýšené ztráty draslíku		
<i>Rheum palmatum</i>	laxativum, v nízkých dávkách léčba průjmů	digoxin	zvýšení hladiny léčiva	přípravek čínské medicíny - v kombinaci s <i>G. glabra</i>	2
<i>Rosmarinus officinalis</i>	karminativum, spasmolytikum, antioxidans, hepatoprotektivum	železo	snížená absorpce		70
<i>Rubus idaeus</i>	adstringens	thiamin, alkaloidy, ionty kovů	inhibice absorpce	taniny mohou vázat ionty kovů	70
<i>Rumex crispus</i>	mírně laxativní, cholagogní, čisticí	digoxin, thiazidová diuretika, kortikosteroidy	zvýšené ztráty draslíku	interakce jen při zvýšených dávkách	70
<i>Salix sp.</i>	analgetikum, antirevmatikum, antipyretikum	antikoagulancia	mírná potence účinku	užívání standardizovaného extraktu (240 mg/den) po dobu 4 týdnů	70
		silná analgetika	není uvedeno	taniny mohou vázat ionty kovů	

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	terapie kardio- a cerebrovaskulárních onemocnění	alkohol	inhibice absorpce	zjištěno experimentálně	2, 82
		salicyláty	vytěsnění z vazby na albumin	zjištěno experimentálně	
		warfarin	zvýšený účinek, krvácení	klinické i experimentální údaje	
		midazolam	zvýšení clearance léčiva	indukce CYP3A4	74
		tolbutamid	mírné zvýšení clearance léčiva	<i>in vitro, in vivo</i>	79
<i>Salvia officinalis</i>	antihydrotikum, antiseptikum, adstringens	není uvedeno	ohrožení bezpečnosti terapie		56
<i>Sambucus nigra</i>	antidiabetický, antivirový a imunomodulační	antidiabetika	zvýšení účinku antidiabetik	zjištěno experimentálně	2, 70
		morfin	snížení analgetického efektu	zjištěno experimentálně	
		fenobarbital	zvýšení doby spánku	zjištěno experimentálně	
<i>Scutellaria baicalensis</i>	protizánětlivý, protialergický, antioxidační	bupropion	zvýšení C-max, AUC	indukce CYP2B6 baicalinem	84
<i>Serenoa repens</i>	diuretický, sedativní, antiseptický	warfarin	zvýšení hodnot INR		2, 70
<i>Shenmai injection</i>	léčba koronární aterosklerotické kardiomyopatie	midazolam	aktivace účinků léčiva		64
<i>Schizandra chinensis</i>	tonikum, hepatoprotektivum, hypotenzivum, imunomodulans	tacrolimus	zvýšení AUC léčiva		2
		warfarin	snížení AUC	zjištěno experimentálně	
<i>Schizandra lignans</i>	není uvedeno	midazolam	zvýšení C-max, AUC		57
<i>Schizandra sphenanthera</i>	léčba po transplantaci jater, ledvin	tacrolimus	zvýšení biodostupnosti		58, 73

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Silybum marianum</i>	hepatoprotektivum	trazodon	snížení AUC, t-1/2		2, 59, 60
		irinotekan	nevýrazné změny C-max		
		metronidazol	zvýšení clearance		
		pyrazinamid	zvýšené hodnoty metabolitů		
		losartan	inhibice CYP2C9	zkoumá se potenciální možnost interakce s warfarinem	78
		indinavir	snížení AUC léčiva	modulace CYP3A4 a P-glykoproteinu	82
<i>Sinomenium acutum</i>	analgetický, sedativní, protizánětlivý, hypotenzivní	vitamín C, inzulín	zvýšení transportu léčiv přes membránu	otevření těsných spojek (tight junctions), inhibice effluxu	77
<i>Sophora flavescens</i>	antipyretikum, analgetikum	není uvedeno	indukce CYP2A, CYP2B, CYP3A		62, 87
<i>Tabebuia avellanedae</i>	léčba infekčních chorob bakteriálních, mykotických a virových, imunostimulans	antikoagulancia	zvýšení účinku léčiva		2, 70
<i>Tanacetum parthenium</i>	protisrážlivý, protizánětlivý, antirevmatický	antikoagulancia	riziko krvácení	interakce založena na prognóze	2
<i>Taraxacum officinale</i>	laxativní, protizánětlivý, choleretický	ciprofloxacin	snížení C-max	zjištěno experimentálně	2
		není uvedeno	zvýšení eliminačního poločasu	snížení aktivity CYP2E, CYP1A2	70
<i>Terminalia arjuna</i>	terapie kardiovaskulárních onemocnění	tyroidní léčiva	inhibice tyroidních funkcí		2
		léčiva kardiovaskulárního systému	zvýšení účinku léčiv	zjištěno kardiotoxické a inotropní působení rostliny	2
<i>Theobroma cacao</i>	stimulans, diuretikum, emoliens, ovlivnění hladin glukózy v krvi	železo	inhibice absorpce železa	polyfenoly mohou vázat železo	2

Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Tilia cordata</i>	spasmolytikum, periferní vasodilatans, mírné sedativum, diaforetikum	železo	snížení absorpce léčiva	taniny mohou vázat ionty kovů	70
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	digestivum, expektorans	deriváty sulfonfylmočoviny	mírně zvýšený antidiabetický účinek	klinické i experimentální údaje	2
		železo	snížení absorpce léčiva		70
		warfarin	vzestup INR		
<i>Uncaria tomentosa / quaianensis</i>	antivirotikum, antirevmatikum, imunostimulans, hypotenzivum	antihypertenziva	snížení systolického i diastolického tlaku	zjištěno experimentálně	2, 70
		antikoagulancia	zvýšení rizika krvácení	zjištěno experimentálně	
<i>Vaccinium macrocarpon</i>	prevence a léčba infekcí močových cest	warfarin	zvýšení hodnot INR	letální případ - INR>50	2, 63, 80
		B12 (u pacientů užívajících omeprazol)	zlepšení absorpce B12		70
		novobiocin	zvýšení účinnosti léčiva		
<i>Vaccinium myrtillus</i>	vasoprotektivní, antiedematózní, antioxidační, protizánětlivý	antikoagulancia	inibice krevních destiček	jen při vysokých dávkách	70
<i>Valeriana officinalis</i>	hypnotikum, sedativum, karminativum, antihypertenzivum	alkohol	zvýšený vliv na CNS	zjištěno experimentálně	2
		pentobarbital	zvýšení doby spánku	zjištěno experimentálně	
		chlorzoxazon	sedativní efekt	metabolismus léčiva není výrazně ovlivněn	
		lorazepam	zvýšený účinek léčiva		67
		loperamid	krátké delirium	současné užití <i>Hypericum perforatum</i>	70
<i>Viburnum prunifolium</i>	bronchospasmolytikum, antiastmatikum, hypotenzivum, adstringens	antikoagulancia	zesílení účinku	<i>in vitro</i>	70



Léčivá rostlina	Terapeutický účinek, užití	Léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
<i>Vitex agnus-castus</i>	terapie menstruačních potíží, menopauzálních symptomů	antagonisté dopaminových receptorů	antagonistické působení	klinické i experimentální údaje	2, 70
<i>Vitis vinifera</i>	antioxidans, prevence degenerativních onemocnění	kyselina askorbová	zvýšení systolického i diastolického tlaku		2
		midazolam	zvýšení eliminace léčiva	zjištěno experimentálně	
		antikoagulancia	snížení schopnosti adregace destiček	zjištěno experimentálně	
		mefenytol, paklitaxel	mírná inhibice metabolismu	zjištěno experimentálně	
<i>Withania somnifera</i>	sedativní, protizánětlivý, imunomodulační	antidiabetika	zvýšený vliv léčiva	subjekty s diabetes II. typu	2, 70
		levothyroxin	zvýšené hodnoty léčiva	studie na myších, 1 hlášený případ	
		benzodiazepiny	snížení účinku léčiva, protektivní účinky při epilepsii	spekulativní interakce	
<i>Zingiber officinale</i>	imunomodulační, protizánětlivý, antioxidační, antiemetický	nifedipin	synergické působení		2, 65, 70
		warfarin	zvýšené hodnoty INR		
		NSAID	ochrana před podrážděním žaludku		
		není uvedeno	zvýšená absorpce		

### Doprovodný komentář k Tab. 3

#### *Acanthopanax senticosus (Araliaceae)*

Tato rostlina se užívá v tradiční čínské medicíně, ale o potenciálních interakcích neexistují téměř žádné údaje. V provedené studii byl zkoumán vliv rostlinného extraktu na P-glykoprotein a peptidový přenašeč v Caco-2 buňkách. Extrakt *A. senticosus* potlačil aktivitu P-glykoproteinu i peptidový přenašeč na bázi non-kompetitivního mechanismu. Do budoucna bude zjišťován vliv na absorpci digoxinu a cefalexinu při současném užití těchto léčiv s extraktem *A. senticosus* /66/.

#### *Aesculus hippocastanus (Hippocastanaceae)*

Semena této rostliny obsahují více než 30 druhů saponinů, komplex nazývaný aescin, mezi další patří steroly, triterpeny a flavonoidy. Kumariny nejsou strukturně uspořádané tak, aby působily antikoagulačně. Aescin se užívá k léčbě vaskulární nedostatečnosti, zejména křečových žil, hemoroidů a zánětlivých stavů. Jsou užívány spíše topicky, ale i perorálně. Interakce s digoxinem byla zjištěna jen experimentálně. *In vitro* byl inhibován transport léčiva P-glykoproteinem. Tento předpokládaný vliv je potřeba ověřit v testech *in vivo* a zhodnotit potenciální vliv na absorpci digoxinu /2/.

Případ renální insuficience vznikl následkem terapie aescinem a gentamycinem. Vysoké dávky *i. v.* aescinu zapříčinily akutní renální selhání, aescin je totiž saponin, který může vyvolat hemolýzu po injekčním podání. Uvolněný hemoglobin se může deponovat v ledvinách a způsobit jejich selhání. Riziko hemolýzy po perorálním podání je minimální /70/.

### *Agrimonia eupatoria (Rosaceae)*

Řepík je znám svými adstringentními a diuretickými vlastnostmi. Užívá se zejména při průjmech u dětí, při inkontinenci, cystitidě a jako kloktadlo při bolestech v krku a katarrech. Tanin, katechiny, epikatechiny a flavonoidy (kvercetin, kaempferol, apigenin) jsou obsaženy v řepíku spolu s triterpeny, fytosteroly, salicylovou kyselinou aj. /2/.

V několika *in vitro* experimentálních studiích stimulovaly vyšší dávky řepíku insulinovou sekreci a snižovaly hyperglykémii. Tento účinek by mohl zvýšit působení konvenčních antidiabetik. Intravenózní podání řepíku vedlo v další z experimentálních studií ke snížení krevního tlaku, ale aplikace těchto testů do klinické praxe je velmi náročná /2/.

### *Allium sativum (Alliaceae)*

Česnek se používá v medicíně zejména k léčbě vysoké hladiny cholesterolu a prevenci aterosklerózy. Hlášené případy naznačují možnost vzniku alergických reakcí (kontaktní dermatitidy, urtikárie, angioedému, anafylaxe a fotosenzitivitu). Následkem užití česneku může dojít ke změně funkce krevních destiček a koagulace, s možností rizika krvácení. *Allium sativum* zvyšuje farmakologický efekt antikoagulancií (např. warfarinu) a snižuje účinnost HIV-antivirotik /23/.

Obsahové složky zahrnují sirné sloučeniny, alliin, allicin, allylmethyltrisulfid, diallyldisulfid, ajoen, dále glykosidy, monoterpenoidy, enzymy, vitamíny, minerály a flavonoidy na bázi kaempferolu a kvercetinu. Jediná zpráva uvádí interakci česneku s lisinoprilem, při které došlo k výrazné hypotenzi neznámého původu, ačkoliv česnek působí vazodilatačně a snižuje krevní tlak. U myši inhiboval česnek metabolismus alkoholu, ale není pravděpodobné, že by tato interakce měla u lidí klinický význam. *A. sativum* zvyšuje riziko krvácení, protože brání agregaci destiček. Autoři předpokládají inhibici vazby fibrinogenu na receptor, ale interakce může proběhnout i v dřívější fázi kaskády srážení. *A. sativum* nemá vliv na farmakokinetiku alprazolamu, midazolamu, triazolamu, klinický význam nespočívá v ovlivnění CYP3A4,

ačkoliv *in vitro* studie tento isoenzym inhibovaly. Česnek nemění farmakokinetiku kofeinu, resp. nepůsobí změny isoenzymu CYP1A2, neovlivňuje ani farmakokinetiku dextromethorphanu (CYP2D6), *i.v.* docetaxelu (CYP3A4) a jedné dávky paracetamolu. Při dlouhodobém užívání terapeutických dávek paracetamolu byla lehce zvýšena glukuronidace, ale oxidativní metabolismus nebyl změněn. Na základě provedených experimentálních testů se předpokládá, že diallylsulfon chrání před hepatotoxicitou paracetamolu, ale zároveň došlo k závěru, že ireverzibilně inhibuje CYP2E1. Metabolismus chlorzoxazonu je mírně inhibován také právě česnekem - diallylsulfid inhiboval u myší CYP2E1 a zvýšil AUC chlorzoxazonu, ale nejedná se o závažnou interakci /2/.

Baktericidní efekt gentamycinu proti *E. coli* byl zvýšen díky diallylsulfidu, diallyldisulfidu, S-allylcysteinu, ale klinický význam zůstává nejasný. Přípravky s obsahem česneku (300 mg 3x denně) a preparáty s rybím tukem (4g 3x denně) užívané pacienty po dobu 12 týdnů měly pozitivní vliv na lipidy – celkový a LDL cholesterol. Při experimentálních výzkumech zvýšil česnek s rybím tukem indukci antioxidantně působící superoxidodismutázy. Mezi *A. sativum* a isoniazidem proběhla interakce jen na experimentální úrovni. Hodnoty léčiva mohou být zvýšeny z důvodu inhibice CYP2E1, ale byly zjištěny také hodnoty snížené. Proto vědci nepředpokládají, že ovlivnění absorpce ve střevě nebude jedinou příčinou interference léčiva s tímto rostlinným preparátem. V kombinaci česnekového přípravku se saquinavirem došlo k mírnému snížení jeho hodnot, v jiné studii nijak výrazně neovlivnily farmakokinetiku dalšího inhibitoru proteázy, ritonaviru. Důvodem tohoto působení byla inhibice P-glykoproteinu dokázaná studiemi *in vitro*. Interakce mezi česnekem a rifampicinem byla zkoumána při experimentech s králíky, ale nebyly zjištěny žádné změny hodnot orálně podaného léčiva. Jeden hlášený případ popisuje zvýšení antikoagulačních vlastností warfarinu vlivem tablet s obsahem česneku u dvou pacientů, jiná zpráva hlásí snížení antikoagulace fluindionu. Česnekové preparáty samy o sobě přitom vyvolávají krvácení velmi zřídka. V provedené studii nedošlo vlivem česneku ke zvýšení INR ani k riziku krvácení u pacientů užívajících warfarin /2/.

Podle dalšího článku je u pacientů užívajících warfarin kontraindikován příjem čerstvého česneku v dávce vyšší než 5 g/den. Z dalších léčiv, která mohou interagovat s *A. sativum* lze ještě zmínit chlorpropamid – u ženy s non-insulin-

dependentním diabetem došlo následkem současného užití koření s obsahem česneku a chlorpropamidu k rozvoji hypoglykémie /70/.

#### *Aloe (barbadensis/ferox/perryi) (Aloaceae)*

Aloe se získává sušením šťávy, která se uvolňuje nařezáváním vnější části listu rostliny. Anthrachinony (barbaloin, glykosid aloe-emodinu) jsou hlavními komponenty aloe (mají laxativní účinek), další obsahové látky jsou pryskyřice /2/.

Studie zkoumající interakci methotrexatu a emodinu došla k závěru, že obě testované látky mohou vytvářet intermolekulární vodíkové vazby, které zvyšují antikancerogenní účinky methotrexatu a snižují vedlejší účinky. Kombinací syntetického léčiva s rostlinným přípravkem v léčbě rakoviny je v tomto případě velmi efektivní a může dojít k využití jiné, stejně efektivní, kombinace antitumorózních léčiv /69/.

U pacientů léčených kortikosteroidy a zároveň užívajících preparáty s obsahem anthrachinonů může nastat stav hypokalémie. Ačkoli je tato možnost zvýšeného rizika popsána v několika případech, z klinického hlediska nebyl tento jev doposud popsán. Potenciální interakce může vzniknout následkem pravidelného podávání digitalisových glykosidů současně s anthrachinony. Avšak v případě, kdy jsou anthrachinony doporučeny pro svůj laxativní účinek (v dávkách, které mají za následek mírně zvýšenou motilitu střev), neměla by být interakce klinicky závažná. Interakce anthrachinonů je popsána při současném podání s diuretiky (např. kličkovými nebo thiazidovými), kdy dochází ke zvýšeným ztrátám draslíku a vody /2/.

#### *Aloe vera (Aloaceae)*

Aloe se užívá i topicky k léčení řezných ran a popálenin a v mnoha kosmetických přípravcích je obsažena coby zvlhčovací prvek. Dále jsou zaznamenány zprávy o účincích protizánětlivých, antitumorózních, imunomodulačních a antibakteriálních. Vnitřně působí aloe imunostimulačně, mírně analgeticky, antioxidačně a antidiabeticky. Gel z *Aloe vera* se nachází na

vnitřní straně listu (oproti ostatním, v nichž je šťáva uložena v tubulech podél okraje listu). Podstatou gelu jsou polysacharidy – polymanany, z nichž nejdůležitější je acemanan; dále glykoproteiny, steroly, saponiny, taniny, organické kyseliny, vitamíny a minerály /2/.

V klinické studii provedené u diabetiků užívajících glibenklamid a zároveň extrakt z gelu *A. vera* (60 ml) se neočekávaně ukázalo, že díky aloe byla snížena hladina glukózy v krvi. Náhodně se ukázalo, že u pacientky (35 let) došlo při chirurgickém zákroku ke zvýšené krvácivosti. Důvodem byla interakce mezi sevofluranem a tabletami s obsahem aloe, které žena brala denně po dobu dvou týdnů před operací. *Aloe vera* ovlivnila v randomizované studii absorpci vitamínu C 500 mg, AUC askorbátu byla zvýšena přibližně trojnásobně. Rozdíly byly interindividuální, přičemž aloe může nejen zvýšit, ale i opozdit absorpci vitamínu C. Naproti tomu extrakt z celého listu aloe absorpci vitamínu C nezměnil. Zpoždění a zvýšení absorpce vitamínu E je opět projevem interakce s *A. vera* /2/.

Acemanan v jedné klinické studii výrazně snížil biodostupnost zidovudinu, ale v dalších dvou výzkumech nezpůsobil žádnou interakci. Deficit draslíku se může projevit při současném podání s kořenem lékořice /70/.

#### *Althaea officinalis (Malvaceae)*

V kořenech a listech proskurníku se nacházejí slizy (5 – 10 %), topicky působí emolientně a hojivě, má tišící účinky. Interakční potenciál je spíše menší, při současném podání s léčivou může zpomalit jejich absorpci /70/.

#### *Ananas comosus (Bromeliaceae)*

Ananas je zdrojem bromelainu, který obsahuje velké množství enzymů. Působí protizánětlivě a pozitivně při artritidě, někdy je užíván jako alternativa nesteroidních protizánětlivých léčiv nebo je doporučován k terapii pohmožděnin, otoků či popálenin jako analgetikum a podporuje hojení ran. Bromelain působí nejen protizánětlivě, ale i antitromboticky, fibrinolyticky a imunomodulačně. U některých jedinců může být také příčinou alergií. Mírně zvyšuje hodnoty amoxicilinu ve tkáních, séru i kožních vzorcích. Podobně je tomu i u tetracyklinu /2/.

### *Andrographis paniculata (Acanthaceae)*

Tato rostlina je jednou z nejdůležitějších rostlin užívaných v Číně a na Taiwanu v oblasti ajurvedské medicíny k terapii žaludečních potíží, nachlazení, chřipky a dalších infekčních onemocnění. Užívá se i ve Skandinávii k léčbě nachlazení a v několika studiích byl prokázán protizánětlivý, protialergický, antikancerogenní, antivirotický a imunostimulační efekt /24/.

Provedené studie dokumentují potenciální vliv extraktu z *Andrographis paniculata* i hlavní rostlinné složky (andrographolid) na snížení exprese CYP2C *in vivo* u krys a *in vitro* u krys i v lidských hepatocytech. Na základě zjištění snížení exprese u CYP3A nemůže být vyloučeno modulační působení na CYP3A. Oba zmíněné CYP jsou odpovědné za metabolismus velkého počtu běžně a celosvětově předepisovaných léčiv. Zvýšené hladiny plazmatických koncentrací léčiv mohou být způsobené sníženou aktivitou těchto enzymů a mít za následek vážné nežádoucí účinky, resp. u pacientů užívajících *A. paniculata* /24/.

Teoreticky při dlouhodobém užívání imunosupresivních léčiv není doporučováno užití *A. paniculata*, žádné hlášené případy interakcí nebyly zaznamenány. Varování platí i pro pacienty s antikoagulační terapií, protože u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním byl zjištěn protisrážlivý vliv při současném podání léčiv s rostlinným preparátem obsahujícím *A. paniculata* /70/.

### *Anemone pulsatilla (Ranunculaceae)*

Vzdušné části rostliny, stejně jako i další druhy této čeledi, obsahují ranunculin, ze kterého enzymatickým procesem vzniká protoanemonin. Ten pak dimerizuje na anemonin. V malém množství jsou zde obsaženy triterpenické saponiny, taniny a silice. Spasmolytické, analgetické a sedativní účinky se využívají při zánětlivých stavech s bolestmi, hyperaktivitě, nespavosti, kožních vyrážkách. Přípravky s obsahem této rostliny by se neměly teoreticky podávat společně se silnými analgetiky, doposud nebyly zaznamenány žádné případy interakcí /70/.

### *Angelica sinensis (Apiaceae)*

K hlavním obsahovým látkám patří kumariny (angelicin, bergapten, psoralen aj.) a silice. Tato rostlina se používá ke zmírnění menopauzálních syndromů a menstruačních potíží. Používá se i při léčbě revmatismu, vředů, anémie, konstipace, psoriázy, hypertenze, alergických projevů. *Angelica* v experimentální studii posílila svalovou relaxaci při současné i. v. aplikaci diazepamu (5 mg/kg), při podání 10 mg/kg se farmakokinetika diazepamu nezměnila. Důvodem bylo ovlivnění first-pass efektu daného léčiva. Interakce s nifedipinem je opět založena jen na experimentální studii, při které andělka inhibovala aktivitu oxidázy nifedipinu. Potenciální obsah estrogenních látek v andělice může mít za následek zesílení, nebo naopak snížení účinku estrogenů. Podle dosavadních studií provedených na myších *A. sinensis* inhibuje aktivitu P450, CYP2C, které zahrnují i metabolismus tolbutamidu. Dva hlášené případy popisují při současném podání andělky značný vzestup antikoagulačních vlastností warfarinu /2/.

### *Apium graveolens (Apiaceae)*

Silice této rostliny má chemoprotektivní, insekticidní a fungicidní vlastnosti. Další z obsahových látek - furanokumariny mohou působit fotosenzitizaci u pěstitelů a u dalších lidí, kteří přicházejí do styku s touto rostlinou. Tradičně se využívá při léčbě artritid, dny a zánětů močového traktu. K interakcím patří možnost snížení účinku léčiv, která suplementují tyroxin, dosud byly zaznamenány dva takové případy. Teoreticky se předpokládaly potenciální interakce s warfarinem a možné zvyšování krvácivosti, ale žádné údaje tento názor nepotvrzují. Nejspíš je to mylná interpretace související s obsahem kumarinů. Experimentálně byla po podání vysokých dávek paracetamolu zjištěna výrazná hepatoprotektivní účinnost (v porovnání se sylimarinem). Zároveň došlo k nespecifickému poklesu CYP450 a prodlouženému působení paracetamolu, klinický význam není znám /70/.



### *Arctostaphylos uva-ursi* (Ericaceae)

Medvědice lékařská obsahuje arbutin, methylarbutin a také velké množství hydrolyzovatelných taninů (10 – 15 %). Využívá se jako antiseptikum močových cest. *In vitro* je účinná proti *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, působí adstringentně, diureticky, protizánětlivě. Z těchto vlastností vyplývá využití při akutních a rekurentních infekcích urinárního traktu, které jsou bez dalších komplikací. Efektivitu medvědice snižují léčiva, která okyselují moč. Taniny snižují absorpci iontů kovů, thiaminu a alkaloidů, a proto by měla být *A. uva-ursi* podávána nejméně s dvouhodinovým časovým odstupem od užití těchto přípravků. Topicky aplikovaná medvědice zvyšuje protizánětlivé účinky prednisolonu, dexamethasonu a indomethacinu. *In vitro* potencuje účinky betalaktámových antibiotik proti *Staphylococcus aureus*. Za toto působení je zodpovědná polyfenolická složka – corilagin. Není však jisté, zda působí i jako antiseptikum /70/.

### *Aristotelia chinensis* (Elaeocarpaceae)

Tato rostlina se vyskytuje ve střední a jižní části Chile a v jihozápadní Argentině. Slouží jako zdroj fenolických sloučenin s antioxidačním působením. Listy jsou používány v tradiční medicíně k léčení bolesti v krku, ledvin, žaludečních vředů, digestivních potíží, horečky, jizev a působí jako antioxidant. Také je tento rostlinný druh užíván jako adstringens k léčbě hemoroidů. Plody jsou jedlé, obsahují antokyany, používají se proti průjmu. Fytochemickými studii byla zjištěna přítomnost indolových alkaloidů, flavonoidů, kumarinů a triterpenů. Flavonoidy se svými antioxidačními vlastnostmi brání vzniku oxidačního stresu. Je to proces, při kterém cca 2 % kyslíku využívaném buňkami vytváří reaktivní oxidativní formu. Jestliže tato produkce přesáhne početně ochranné bariéry, dochází k poškození struktur a funkcí na buněčné úrovni. Tento proces, způsobený volnými radikály, vede ke vzniku např. aterosklerózy nebo rakoviny, nakonec k buněčné smrti. Molekulární mechanismus antioxidačního působení flavonoidů není dosud plně objasněn – byla navržena teorie o schopnosti antioxidantů oddělit buněčné membrány, a tím omezit jejich fluiditu a následně

difúzi volných radikálů a poklesu jejich působení. Stále je však tento problém předmětem diskuzí /25/.

Jedna studie popisuje interakci vodného extraktu *A. chinensis* s lidskými erythrocyty i molekulárními modely erythrocytárních membrán. Ve výsledku došlo ke změně morfologie lidských erythrocytů. Mechanismus účinku je popsán jako funkční pertubace buněčné membrány, což potvrzuje výše popsané antioxidační působení polyfenolů extrahovaných z různých rostlin a analýzy provedené mnoha metodami /25/.

#### *Aspalanthus linearis (Fabaceae)*

Jehlicovité listy a stonky rostliny známé jako rooibos jsou zdrojem flavonoidů. Fermentací se mění zelená barva listů na červenou, a to z důvodu oxidace polyfenolů. V obou formách lze nalézt rutin, kvercetin, silice a minerály, nikoliv kofein. Obsah taninů je menší než 5 %. V Jižní Africe je rooibos tradičně užíván k léčbě astmatu, koliky, bolesti hlavy, nauzey, depresí, diabetu a hypertenze. Experimentální studie prokázaly jeho antioxidační, chemoprotektivní a imunomodulační působení. Čaj rooibos neovlivňuje absorpci železa, ačkoli obsahuje polyfenoly, které by mohly vázat železo ve střevě. Polyfenoly v čaji se totiž liší od těch, které jsou v rostlině samotné. Při *in vitro* studii snížil čaj z rooibosu hodnoty 4-hydroxy- metabolitu midazolamu až na nedetekovatelné množství. Pití tohoto čaje ovlivňuje střevní metabolismus více než jaterní /2/.

#### *Asparagus officinalis (Asparagaceae)*

Kořen a zelené části chřestu mají diuretický, laxativní, kardiotonický a sedativní účinek. Mladé výhonky se užívají v potravinářství. V chřestu jsou obsaženy saponiny, steroidní glykosidy, kyselina asparagová, flavonoidy včetně rutinu, kaempferolu a kvercetinu, aminokyseliny a polysacharidy, kyselina listová, vitamín K<sub>1</sub> i jiné vitamíny /2/.

Vitamín K<sub>1</sub> snižuje účinek kumarinových antikoagulancií, je jejich antagonistou. Pacienti užívající tato antikoagulantia by se měli vyvarovat velkým dávkám chřestu, ačkoli v potravě může být tato složka obsažena (v obvyklých dávkách) /2/.

*Asparagus racemosus (Asparagaceae)*

Kořeny a oddenky této rostliny obsahují steroidní saponiny, diosgenin, alkaloidy, benzofurany a také isoflavony. V tradiční medicíně se užívá k řešení problémů s fertilitou, potraty, menopauzou, je známý svým diuretickým, antirevmatickým a nediabetickým působením. Experimenty dokazují, že snižuje hladinu glukózy v krvi a stimuluje sekreci insulinu, působí aditivně s konvenčními léčivými. Několik případů poukazuje na podporu vyprazdňování žaludku podobně jako metoklopramid. Stejně mohou nastat podobné interakce s omezeným klinickým významem – snižuje se absorpce digoxinu a ketoprofenu a dochází ke zvýšení absorpce cyklosporinu, dantrolenu, morfinu a paracetamolu. Opatrnosti je třeba při současném užití s estrogeny a jejich antagonisty, protože ještě neproběhly dané studie a není známo, zda dojde k synergickému působení či k antagonismu /2/.

*Astragalus membranaceus (Fabaceae)*

Tato rostlina se užívá v tradiční čínské medicíně k posílení imunitního systému, při únavě a virových infekcích. Využívá se též jako hepatoprotektivum, při kardiovaskulárních onemocněních nebo při komplikacích diabetu. Obsahuje triterpenické saponiny, isoflavony a polysacharidy /2/.

*A. membranaceus* zlepšil odpověď organismu po chemoterapii mitomycinem, vinca alkaloidy a cisplatinou, v porovnání s kontrolní skupinou zvýšil dobu přežití po chemoterapii. Mohl by zmírnit také imunosupresivní účinek cyklofosfamidu. V jiné studii, v kombinaci s *Glycyrrhiza glabra*, *Artemisia capillaris*, *Morus alba* a *Carthamus tinctorius*, došlo ke zvýšení účinku antiretrovirotik (zidovudin, zalcitabin) u pacientů s HIV, přitom nebyly zaznamenány žádné vážné nežádoucí účinky. *A. membranaceus* pravděpodobně působí synergicky s interferonem  $\alpha$  – při lokální léčbě chronického zánětu děložního hrdla měl *Astragalus* v kombinaci s interferonem účinek rovný dvěma dávkám interferonu /2/.

### *Berberis vulgaris (Berberidaceae)*

Hlavní účinná látka dřevitáku je berberin, isochinolinový alkaloid s baktericidními, amebicidními a fungicidními vlastnostmi. Má antiepileptické, dělohu stimulující, mírně sedativní a hypotenzivní účinky. Berberin se nachází nejen v dřevitáku, ale i v rostlině *Sanguinaria canadensis*, *Coptis chinensis* aj. Podléhá hepatobiliární exkreci. V jedné *in vitro* studii zvyšoval berberin hodnoty CYP3A4, v jiné studii je naopak inhiboval. Berberin je také substrát P-glykoproteinu. Experimentální údaje dokládají, že berberin ovlivňuje anxiolytické účinky buspironu, ale tento stav není ovlivněn diazepamem. Mechanismus působení berberinu spočívá v potenciálním vlivu na monoaminy. Dále může zvyšovat biodostupnost cyklosporinu a cyklosporin ovlivnit intestinální absorpci a eliminaci berberinu, a to inhibicí P-glykoproteinu. Na experimentálních datech se zakládá další možnost interakce – mezi berberinem a hyoscyaminem (skopolaminem).

Léčiva, která vytěsňují bilirubin z vazby na proteiny, jako např. fenybutazon, mohou také s dřevitákem interagovat, jejich sérové hodnoty mohou být zvýšeny. Berberin takto působil při dlouhodobém užívání *in vitro* i *in vivo*, ale v dávce 2 mg/kg nebylo vytěsnění klinicky významné /70/.

### *Boswellia serrata (Burseraceae)*

Tato rostlina má protizánětlivé účinky, používá se při peritumorálním edému, revmatoidní artritidě a dalších chronických stavech. Hlavní účinnými látkami jsou lipofilní pentacyklické kyseliny. Jejich dostupnost je zvyšována potravou, a proto pro dosažení terapeutického vlivu by měly být podávány s jídlem /2/.

### *Bupleurum falcatum (Apiaceae)*

Prorostlík srpovitý je užíván pro svůj chladivý a protizánětlivý účinek, ovlivňuje jaterní a menstruační potíže. Díky obsahu triterpenických saponinů, polysacharidů a fytosterolů je obsažen v mnoha směsích tradiční čínské medicíny,

u nichž byly evidovány interakce s karbamazepinem, ofloxacinem a tolbutamidem. V kombinaci s karbamazepinem dochází k jeho opožděné absorpci, protože směs sho-saiko-to zpožďuje vyprazdňování žaludku, ale není pravděpodobné, že by byl ovlivněn metabolismus karbamazepinu. Tatáž rostlinná směs zvyšuje permeabilitu epitelu v jejunu, potažmo je zvýšena i absorpce tolbutamidu /2/.

### *Camelia sinensis (Theaceae)*

Čaj obsahuje okolo 1 – 5 % kofeinu, v menší míře i další deriváty xantinu, např. teofylin a teobromin, max. 24 % taninů a množství flavonoidů se liší podle druhů čaje. U zeleného čaje (nefermentovaného) se vyskytují ve větší míře, naopak je tomu u černého (fermentovaného). Čajové lístky mají díky obsahu kofeinu stimulační a diuretické působení, adstringentní vlastnosti polyfenolů a taninů se využívají při gastrointestinálních potížích, obecně se čaj používá k přípravě nápojů. Extrakt zeleného čaje neovlivňuje farmakokinetiku alprazolamu, protože není pravděpodobné, že by došlo k vlivu na CYP3A4. Mírný vliv je popisován při současném podání s buspironem, který je též metabolizován CYP3A4. Nedochozí ani k vlivu na farmakokinetiku kofeinu (metabolizovaného CYP1A2), ani dextrometorfanu a losartanu. Zato však může spolu s černým čajem zvýšit krevní tlak a mít za následek negativní následky při léčbě hypertenze. Příjem kofeinu zvyšuje krevní tlak, ale pravidelnou konzumací dochází k rozvoji tolerance. Polyfenoly zlepšují endoteliální funkci a mohou tak krevní tlak snižovat. Tento stav může nastat u pacientů, jejichž hypertenze není stabilizovaná, a přesto často konzumují velké dávky čaje. Katechiny brání aktivaci destiček a mohou aditivně působit s konvenčními léčivy tohoto charakteru. *In vitro* studie prokázaly, že flavonoidy inhibují shlukování destiček. Tato vlastnost je spojována s výsledky epidemiologických studií, které popisují, že konzumace flavonoidů má za následek snížené riziko kardiovaskulárních onemocnění. Zelený čaj neovlivňuje hodnoty cyklosporinu, ale může mít protektivní vliv na nežádoucí renální účinky cyklosporinu a takrolismu. Tato zjištění jsou omezena, protože zatím proběhly jen experimentální studie. Běžný příjem čaje se však této problematiky netýká. Černý čaj nemá klinický význam při současném podání

s flurbiprofenem. Mléko nemá vliv na absorpci flavonoidů z čaje. Tím se vyvrátily předpoklady, které tvrdily, že kasein může snižovat absorpci katechinů a flavonoidů obsažených v čaji. Interakce zeleného čaje a pepřem byla zjištěna u myši – piperin mírně zvýšil biodostupnost epigallokatechin-3-gallátu, zvýšil jeho AUC a C-max. *In vitro* inhiboval piperin intestinální glukuronidaci epigallokatechin-3-gallátu, pravděpodobně byl snížen i gastrointestinální průchod. Experimenty poukazují na možnost interakce zeleného čaje s irinotekanem. *In vitro* studie prokázaly, že běžné farmakologické dávky katechinů neinhibují tvorbu aktivních metabolitů irinotekanu. Tyto závěry bude nutné potvrdit pomocí testů na pacientech. Černý čaj může snížit absorpci železa a přispět tak k anémii z nedostatku železa. U zeleného čaje se tyto vlastnosti projevují v mnohem menší míře. Taniny tvoří nerozpustné komplexy s ne-hemovým železem a snižují tak jeho absorpci. Jedna ze studií uvádí, že nápoje obsahující 100 až 400 g polyfenolů mohou snížit absorpci železa (60 – 90 %). Dva hlášené případy popisují možnost snížení INR při současném podání warfarinu a čaje. Mechanismus interakce není objasněn, protože warfarin je metabolizován CYP2C9 a *C. sinensis* farmakokinetiku tohoto izoenzymu neovlivňuje /2/.

#### *Cannabis sativa (Cannabaceae)*

Konopí obsahuje velké množství kanabinoidů, hlavní psychoaktivní složkou je  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol (dronabinol), zatímco další kanabinoidy (kanabidiol, kannabinol aj.) nemají psychoaktivní účinky a jsou zkoumány jejich farmakologické a terapeutické vlastnosti. Problémem zůstává omezené používání ve velkém množství států světa, a to z důvodu legality. Terapeutické užití konopí stoupá, užívá se k léčbě chronických stavů jako adjuvans, nebo v případech, kdy jsou jiná léčiva nevhodná /2/.

Kouření marihuany a pití alkoholu zároveň velmi výrazně ovlivňuje, resp. snižuje pozornost. Avšak některé údaje uvádějí, že při pravidelném užívání marihuany nedochází k potenciaci účinků alkoholu, ačkoli ke změnám biodostupnosti alkoholu dochází. Podle výsledků provedené studie potřebují kuřáci marihuany vyšší dávky chlorpromazinu v porovnání s nekuřáky. Tabákový kouř indukuje enzymy, tím se zrychluje metabolismus chlorpromazinu a snižuje

se jeho klinické působení. Kanabidiol může podle experimentálních údajů zvýšit hodnoty cyklosporinu, protože inhibuje CYP3A. Přitom neovlivňuje metabolismus ostatních substrátů CYP3A4, jedná se např. o irinotekan. Hlášený případ popisuje fatální případ muže, kuřáka marihuany, který byl podroben chemoterapii cisplatinou (etoposidem a neomycinem). První dávka vyvolala tinitus a parestézii, další pak distální parézu pravé paže a po dvou dnech došlo ke zhoršení a na následky jediného kardiovaskulárního rizikového faktoru – kouření zemřel. U tohoto pacienta byla zjištěna přítomnost velkého trombu v karotidě. U pacientů, kteří přestanou kouřit marihuanu, se mohou zvýšit hladiny klozapinu a následně i jeho nežádoucí účinky, a to z důvodu zastavení indukce enzymů tabákovým kouřem. Dva jednotlivé případy popisují hypomanické reakce u pacientů užívajících disulfiram a zároveň *Cannabis*. Tento účinek se však u ostatních subjektů neprojevil. Případ manie se projevil opět izolovaně, u pacienta užívajícího současně fluoxetin a konopí. Autoři předpokládají, že dronabinol, stejně jako fluoxetin, je potenciální inhibitor zpětného vychytávání serotoninu. Farmakokinetika docetaxelu se vlivem bylinného extraktu s obsahem konopí nezměnila. Transdermální nikotinové náplasti v kombinaci s kouřením marihuany zvyšují srdeční tep sympatomimetickou aktivitou a nikotin zároveň aditivně zvyšuje stimulační vliv konopí. Indometacin antagonizuje účinky *C. sativa* a naopak. Významnou roli v tomto procesu hrají prostaglandiny, jejichž inhibitorem je již zmíněný indometacin. Nízké dávky konopí u třech pacientů zvýšily vliv morfinu, podobné výsledky byly zjištěny při studiích se zvířaty. *In vitro* studie prokázaly, že  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol může indukovat metabolismus fenytoinu, resp. CYP2C9. V kombinaci se sildenafilem způsobilo konopí u muže ve věku 41 let infarkt myokardu. Ačkoliv konopí podle klinických studií nemění hladiny CYP3A4, v tomto případě pravděpodobně došlo k inhibici CYP3A4 a zvýšilo se tak riziko nežádoucích účinků sildenafilu. Jakožto induktor CYP1A2 zvyšuje *Cannabis* clearance teofylinu, a proto potřebují kuřáci marihuany k dosažení terapeutických hodnot vyšší dávky teofylinu než v porovnání s nekuřáky. U pacientů užívajících tricyklická antidepresiva a konopí byl popsán výskyt tachykardie, a to z důvodu aditivního beta-adrenergního působení obou léčiv /2/.

### *Capsicum sp. (Solanaceae)*

Mezi hlavní obsahové látky tohoto rodu patří kapsaicinoidy, které mohou dosahovat koncentrace až 1,5 %, většinou se pohybují okolo 0,1 %. Nejvýznamnějším z nich je kapsaicin, 6,7 – dihydrokapsaicin, nordihydrokapsaicin, z dalších složek lze uvést karotenoidy (karoten, lutein), vitamíny (mj. A, C) a malé množství silice. *Capsicum* působí stimulačně, antispasmodicky, karminativně, zvyšuje periferní cirkulaci. Topické preparáty jsou používány při neuralgiích, revmatických bolestech. Experimentální údaje popisují interakce mezi paprikou a aspirinem - kapsaicin mění motilitu, čímž snižuje absorpci aspirinu a hodnoty kyseliny salicylové jsou tak ve výsledku sníženy. Tento vliv je závislý na dávce, 300 mg/kg *Capsicum annum* snižuje AUC a C-max kyseliny salicylové. Interakce s ciprofloxacinem je založena na skutečnosti, že kapsaicin zvyšuje tok krve v gastrointestinálním traktu a je zrychleno vyprazdňování žaludku. Ciprofloxacin se tak rychleji dostane do duodena a pH ovlivňuje jeho absorpci. Kapsaicin může indukovat P-glykoprotein. Tato jeho vlastnost byla experimentálně potvrzena při experimentech s digoxinem, známým substrátem tohoto transportního proteinu. Polyfenoly obsažené v paprice mohou zapříčinit inhibici absorpci železa. Kapsaicin může inhibovat metabolismus pentobarbitalu a fenazonu, naopak absorpce teofylinu může být mírně zvýšena, ale tyto hodnoty nedosahují klinického významu /2/.

### *Cassia senna (Caesalpiniaceae)*

Hlavní účinnou látkou seny jsou antrachinony, nachází se v listech a plodech. Další obsahové látky jsou slizy, flavonoidy, silice a pryskyřice. V kombinaci s kortikosteroidy teoreticky hrozí riziko hypokalémie. Důvodem je aditivní působení obou komponent na ztráty draslíku. Podobně je tomu i s kalium-šetřícími diuretiky, ztráty draslíku jsou následkem interference s P-glykoproteinem nebo jinými transportními proteiny. *Digitalis* a *Senna* mohou způsobit digitalisovou toxicitu. Digoxin je substrátem P-glykoproteinu a sena mění fluiditu apikální membrány a interferuje s působením P-glykoproteinu. Interakce s ketoprofenem je založena na experimentálních výzkumech – snížení prostupnosti je výsledkem snížené produkce ATP v buňkách. Antrachinony



mohou snižovat hodnoty chinidinu v plazmě, mechanismus není doposud známý. Sena nemá vliv na farmakokinetiku estradiolu, absorpci paracetamolu, propranololu ani verapamilu /2/.

#### *Centella asiatica (Apiaceae)*

Vzdušné části „gotu koly“ jsou tvořeny triterpenickými saponiny. Jejich množství je různé, ale kvalitní droga obsahuje 2,5 % - 3 % triterpenů. Využití nalézá „gotu kola“ při léčbě venózních onemocnění, včetně žilní nedostatečnosti, a podporuje hojení ran. V provedené *in vivo* studii bylo zjištěno, že *i. m.* injekce saponinů z *C. asiatica* v kombinaci s protizánětlivými léčivými při hojení ran snížila pevnost v tahu. Není však známo, zda je možné z těchto výsledků vyvodit stejné závěry i pro topické preparáty nebo *p. o.* podání. Při dalším testování byl topický preparát s antibiotikou a kortikosteroidem dobře tolerován /70/.

#### *Cimicifuga racemosa (Ranunculaceae)*

Ploštičník hroznovitý se používá při peri- a postmenopauzálních potížích. Užívá se též jako antirevmatikum, antitusikum, sedativum a k léčbě dysmenorey a premenstruačních obtíží. Mezi hlavní obsahové látky patří triterpenické glykosidy, přítomnost estrogenních isoflavonů je diskutabilní. Zjištěná interakce s antineoplastiky je založena jen na experimentálních údajích - *in vitro* studie prokázaly snížení cytotoxicity cisplatinu u nádorových myších buněk mléčné žlázy v mnohem vyšších dávkách v porovnání s dávkami terapeutickými. Mechanismus účinku není známý, ale předpokládá se potenciace účinku antineoplastik (docetaxel, doxorubicin). Tato interakce může být významná při léčbě estrogen-dependentních nádorů prsu. Další studie prokázaly, že ploštičník nijak významně neovlivňuje farmakokinetiku kofeinu, chlorzoxazonu, dioxinu ani midazolamu /2/.

Podle výsledků dalších studií zvýšila *C. racemosa* antiproliferativní působení tamoxifenu a antagonizovala *in vitro* proliferativní účinky estradiolu na buňky /70/.

*Cinnamomum sp. (Lauraceae)*

Kůra skořicovníku obsahuje silice, zejm. trans-cinnamylaldehyd, cinnamylacetát, salicylaldehyd a methyleugenol, dále diterpeny nebo taniny. Používá se k odstranění digestivních poruch, flatulentní koliky nebo dyspepsie. Podle výsledků klinické studie se nabízí předpoklad, že skořicovník podporuje účinek antidiabetik ve snižování hladiny glukózy v krvi, ale výraznější ovlivnění se prokázalo jen v případě podávání 6 g *C. cassia* po dobu 20 dní /2/.

*Citrus aurantium, var. amara (Rutaceae)*

Karminativní a digestivní účinky této variety pomerančovníku doplňují další účinky, a to antihypertenzivní, protizánětlivé, analgetické a antibakteriální. Obsahuje flavonoidy (hesperidin, naringenin aj.), přírodní kumariny (umbelliferon, furanokumariny), silice (limonen) a sympatomimetický alkaloid oxedrin, který bývá součástí anorektických směsí a zvyšuje metabolismus, ale má nežádoucí kardiovaskulární účinky. Pomerančovník nemění metabolismus chlorzoxazonu a tudíž ani léčiv metabolizovaných CYP2E1. Neovlivňuje farmakokinetiku cyklosporinu u lidí, ale u zvířat byly hodnoty cyklosporinu zvýšeny. Extrakt již zmíněné rostliny zvyšuje absorpci dextromethorphanu, v jedné studii zvýšil účinky felodipinu, ale neovlivnil farmakokinetiku indinaviru ani midazolamu /2/.

*Citrus paradisi (Rutaceae)*

Grapefruit je hybridem druhů *Citrus maxina* a *Citrus sinensis*. Obsahuje furanokumariny (např. bergapten, bergaptol), flavonoidní glykosidy a flavonoidní aglykony. Ve slupce se nacházejí silice, zejména limonen. V extraktu ze semen byly nalezeny konzervanty – triclosan nebo methyl-p-hydroxybenzoát. Využití nachází grapefruit jako antioxidant, extrakt ze semen je známý svými antimikrobiálními vlastnostmi. Grapefruitová šťáva je součástí stravy, silice se používá jako vonná látka. *C. paradisi* zvyšuje účinky nifedipinu, nisoldipinu a

felodipinu, protože grapefruitová šťáva inhibuje izoenzymy CYP3A ve střevní stěně, čímž dochází k redukci first-pass efektu těchto kalciových blokátorů a zvyšuje se jejich biodostupnost. Podle klinické studie kvercetin není příčinou výše popsaných interakcí. Hlášený případ popisuje muže (58 let), u kterého se následkem užívání karbamazepinu a současně i grapefruitu rozvinula porucha zraku a dvojitě vidění. Důvodem byla zvýšená koncentrace karbamazepinu v organismu. Pacient poté užíval nižší dávky karbamazepinu a jeho stav se stabilizoval. Pacientovy potíže byly způsobeny inhibicí CYP3A4, izoenzymu odpovědného za metabolismus karbamazepinu. Další případ popisuje toxicitu tacrolimu, která vznikla následkem konzumace více než 1,5 kg grapefruitové marmelády během jednoho týdne. Autor zde zdůrazňuje, že interagující látky nejsou zničeny ani vysokými teplotami, kterým byly vystaveny při přípravě marmelády. Další případ interakce extraktu grapefruitových semen, tentokrát s warfarinem, měl za následek vzestup INR (7,9 u ženy a k tomu subkutánní hematom; 5,1 u muže). Chemická analýza testovaného přípravku odhalila významný obsahový podíl benzethonium chloridu, ale žádné velké množství přírodních látek. Pozdější *in vitro* analýzy potvrdily schopnost benzethonium chloridu potenciálně inhibovat CYP2C9, izoenzym metabolizující warfarin /2/.

#### *Cleistocalyx operculatus* (Myrtaceae)

Antioxidační působení a hypolipidemický účinek je typický pro vodný extrakt květních pupenů této rostliny a je využíván pro přípravu nápojů, zejména ve Vietnamu. Ve srovnání se zeleným čajem má *C. operculatus* vyšší antioxidační aktivitu i vyšší inhibiční působení na pankreatickou lipázu. Po podání vodného extraktu myším došlo k výraznému poklesu hladin glukózy, celkového cholesterolu a triglyceridů v plazmě, stejně tak i ke snížení koncentrace glukózy a sorbitolu v čočce. Díky těmto výsledkům může *C. operculatus* nabýt významu v prevenci diabetických komplikací a metabolického syndromu /68/.

### *Coffea sp. (Rubiaceae)*

Kávovník lze užívat jako stimulans, diuretikum a k přípravě nápojů. Xantinové deriváty (kofein – až 2 %, teobromin, teofylin), polyfenolické kyseliny a diterpeny jsou hlavními obsahovými látkami semen této rostliny. Interakce antidiabetik s kofeinem je sporná. Epidemiologické údaje uvádějí při dlouhodobém podávání pozitivní vliv kofeinu na kardiovaskulární rizika 2. typu diabetu. Při krátkodobé randomizované studii naopak kofein zvyšoval postprandiální glykémii u pacientů s diabetem 2. typu užívajících nejmenovaná orální antidiabetika. Káva může mít nepatrné nežádoucí účinky na hodnoty krevního tlaku. Dochází k jeho zvýšení, ale pravidelnou konzumací lze dosáhnout částečné tolerance. Polyfenolické sloučeniny zlepšují endoteliální funkce a následně mohou paradoxně krevní tlak snížit. Káva neovlivňuje absorpci kyseliny acetylsalicylové ani tetracyklinu, může snížit absorpci nikotinu ze žvýkaček. Hlášený případ popisuje u pacienta mánií následkem interakce s fenylpropanolaminem. U těhotných žen může kofein zapříčinit nedostatek železa a snížené hodnoty železa v mateřském mléce /2/.

### *Cola acuminata (Sterculiaceae)*

*Semen colae* je účinným stimulantem při depresích, únavě a nechutenství, je známý svým diuretickým působením. Tyto vlivy jsou přisuzovány obsahu kofeinu (se stopami teobrominu a teofylinu), derivátů xantinu. Z obsahových látek lze dále uvést flavonoidy, aminy, antokyanová barviva. Kola může mírně zvýšit riziko rozvoje hypertenze a mírně snižuje biodostupnost halofantrinu /2/.

### *Commiphora wightii (Burseraceae)*

Oleoprskyřice získaná z kůry stromů jejím nařezáváním se užívá zejména v tradiční medicíně k léčbě hypertenze, osteoporózy, epilepsie, vředů, rakoviny, obesity, revmatoidní artritidy. Klinické studie zabývající se hyperlipidemickými účinky myrhy došly k rozporupným výsledkům. *In vitro* indukoval čištěný extrakt CYP3A4, ale klinický význam bude nutné ověřit dalšími výzkumy.

Několik údajů naznačuje možnost interakce s propranololem, protože po jedné dávce byla snížena jeho absorpce. Autoři studie zastávají názor, že mechanismus jeho účinku spočívá v působení shodném s cholestyraminem a kolestipolem, klinicky se však jedná o ne příliš významnou interakci. Ojedinelý případ rhabdomyolýzy vznikl následkem současného užití již zmíněné oleopryskyřice a statinů, experti však zdůrazňují, že nebylo prozkoumáno, zda oleopryskyřice nebyla kontaminovaná. Riziko rhabdomyolýzy pravděpodobně stoupá při současném užití obou interakčních složek, jejich působení je aditivní /2/.

Interakce s diltiazemem (60 mg) snížila u zdravých dobrovolníků AUC diltiazemu, biodostupnost digoxinu nebyla výrazně snížena. Experimentální studie guggulsteronů s karbimazolem prokázaly pokles přijatého jódu a následně hypertrofii štítné žlázy indukovanou karbimazolem /70/.

#### *Crataegus laevigata, monogyna (Rosaceae)*

Listy a květy hlohu jsou bohaté na flavonoidy, katechiny, deriváty polyfenolů, triterpeny. Extrakt se používá jako kardiotonikum, mírné antihypertenzivum a je účinný proti skleróze. U pacientů, kteří užívají antidiabetika, neovlivňuje glykémii, nemá vliv ani na hodnoty digoxinu. Podání s antihypertenzivy diabetickým a zároveň hypertenzním pacientům mělo za následek v porovnání s kontrolní skupinou mírné snížení diastolických hodnot krevního tlaku, ani systolický pokles nebyl klinicky významný. V této studii byl testovaný extrakt standardizovaný na 2,2 % flavonoidů /2/.

Spekulace ohledně interakce s digoxinem rozvádí autor dalšího článku. Uvádí, že mnoho pacientů neúspěšně léčených digoxinem bylo kompenzováno právě při současném podání s nízkými dávkami glykosidu v kombinaci s hlohem, nebyly přitom evidovány žádné nežádoucí účinky. *In vivo* dochází ke snížení kontraktility, proto působí jako některá antiarytmika /70/.

### *Curcuma longa* (Zingiberaceae)

Hlavními složkami kurkumy jsou kurkuminoidy zahrnující směs sloučenin známou jako kurkumin (s obsahem diferuoylmethanu, desmethoxykurkuminu, bidesmethoxykurkuminu, cyklokurkuminu), dále zde lze nalézt silice. Kurkuminoidy jsou široce užívány díky svým protizánětlivým, hepatoprotektivním účinkům, chemopreventivní působení je předmětem výzkumů. Kurkumin má antioxidační vlastnosti, díky kterým se nabízí možnost využití při léčbě degenerativních onemocnění, jako jsou např. kardiovaskulární choroby, diabetes II. typu nebo artritida. Kurkuma se užívá v potravinářství jako koření. V klinické studii prováděné na myších snížil kurkumin absorpci talinololu, který je substrátem P-glykoproteinu. Vědci se domnívají, že kurkumin inhibuje právě P-glykoprotein a zvyšuje tak absorpci jeho substrátů, mezi které patří kromě talinololu také celiprolol. Podle autorů článku zde mohou působit i jiné mechanismy. Biodostupnost kurkuminu zvyšuje piperin, hlavní obsahová složka *Piper nigrum*. Předpokládá se, že piperin inhibuje metabolismus kurkuminu. Podle výsledků randomizované studie kurkumin nijak neovlivňuje biodostupnost potravin s obsahem železa, ačkoliv existoval názor, že polyfenoly obsažené v kurkumě mohou inhibovat jeho absorpci. Interakce kurkumy s midazolamem se zakládá na výsledcích experimentálních studií. Kurkumin zvýšil u myší AUC midazolamu a zdvojnásobil maximální hodnotu léčiva v plazmě, ale není to považováno za klinicky významné. Potenciální interakce spočívá v inhibici CYP3A4 a následným zvýšením biodostupnosti daného léčiva, resp. zvýšením sedativních účinků midazolamu /2/.

Velké dávky kurkumy (více než 15 g denně) by neměly být současně podávány s antikoagulancii a látkami ovlivňující krevní destičky. *In vitro* i *in vivo* byla zjištěna interakce s těmito léčivy – potenciace jejich účinku /70/.

### *Echinacea purpurea* (Asteraceae)

U této rostliny byly studovány interakce s P-glykoproteinem týkající se zprostředkovaného transportu léčiv. Digoxin byl užit jako substrát, verapamil jako

kontrolní inhibitor. Ačkoliv vliv již zmíněné rostliny na systémový transport léčiv je pravděpodobně omezen, ovlivnění biodostupnosti léčiv nelze vyloučit /26/.

Hlavní lipofilní složkou preparátů obsahujících extrakt z rostliny *Echinacea purpurea* jsou alkamidy, které se běžně používají v Evropě i Severní Americe k léčbě běžného nachlazení. V dřívějších výzkumech se ukázalo, že stimulují fagocytózu. Alkamidy jsou strukturně podobné s endogenním ligandem kanabinoidních receptorů, vážou se na CB<sub>2</sub> receptory, což je považováno za mechanismus imunomodulačního účinku. Proto byly alkamidy navrženy jako nová třída kanabinomimetik. Avšak terapeutický význam těchto zjištění není stále jasný a klinické studie vykazují rozporuplné výsledky. V neposlední řadě autoři uvádí, že by neměly být opomenuty výzkumy týkající se interakcí *E. purpurea* s léčivy při jejich dlouhodobém užívání, ačkoliv podle posledních výzkumů vzniká minimální riziko pro léčiva metabolizovaná enzymy P-450 /27/. Význam, účinnost, bezpečnost preparátů a inhibice CYP3A4 záleží v neposlední řadě na složení komerčně dostupných přípravků, resp. kontrola kvality může výrazně ovlivnit řešenou problematiku /85/.

*Echinacea* je inhibitorem CYP1A2, odpovědného za metabolismus kofeinu, přitom nezvyšuje jeho hladinu. Neovlivňuje ani farmakokinetiku dextromethorphanu, ačkoli *in vitro* mírně inhibuje CYP2D6. Klinicky významné nejsou ani interakce s digoxinem, substrátem P-glykoproteinu. Předpokládá se, že třapatka antagonizuje vliv imunosupresivních léčiv (např. cyklosporin, methotrexát). Hodnoty AUC a clearance orálně podaného midazolamu, metabolizovaného CYP3A4, nebyly vlivem třapatky změněny, ačkoliv biodostupnost tohoto léčiva podaného *i. v.* může být tímto způsobem zvýšena. Rozdíly mohou být způsobeny odlišnými vlivy na CYP450 v játrech a v tenkém střevě. Při současném podání třapatky a tolbutamidu nebyly zaznamenány klinicky významné interakce /2/.

#### *Ephedra sinica/gerardiana/equiseina (Ephedraceae)*

Účinnými látkami chvojníku jsou alkaloidy – efedrin, pseudoefedrin, norefedrin atd., dále jsou zde obsaženy diterpeny, katechiny a silice. Užití

nacházela tato rostlina tradičně při léčbě astmatu, bronchitidách a nachlazení, v dnešní době se kvůli zneužívání od jeho použití upouští, FDA tuto rostlinu zakázala. Efedrin zvyšuje krevní tlak, v kombinaci s kofeinem hrozí nástup hypertenzní krize. Jednotlivé zprávy hovoří o také o akutní psychóze při konzumaci efedrinu, kofeinu (*Vigour fit* tablety, Red Bull) a alkoholu. Efedrin a kofein zvyšuje uvolnění katecholaminů a zvýšení intracelulárního kalcia, což vede k vazokonstrikci, následně k ischemii myokardu, nekróze a buněčné smrti /2/.

Doporučuje se nepodávat chvojník s kardioaktivními glykosidy a halothanem, protože hrozí riziko vzniku poruch srdečního rytmu; guanethidinem (potlačuje antihypertenzivní efekt), deriváty ergotaminu a oxytocinem, potenciální interakce zvyšují riziko hypertenze. Varování platí také pro stimulanty CNS, antihypertenziva,  $\alpha$ - a  $\beta$ -adrenergní agonisty a SSRI. Podání s IMAO je kontraindikováno. Experimentálně snižuje *Ephedra* koncentraci aminofylinu /70/.

#### *Epilobium parviflorum* (Onagraceae)

Vrbovka malokvětá se tradičně používá ke zlepšení chronických potíží prostaty, ke kterým patří zejména obstrukce močení z důvodu zbytnění prostaty. Obsahuje fenolické sloučeniny (ellagitanin, hydrolyzovatelný tanin oenothain B), flavonoidy (myricitrin), triterpeny, steroly ( $\beta$ -sitosterol), velké množství derivátů kyseliny gallové. Vrbovka by měla být podávána odděleně od thiaminu, doplňků s obsahem kovových iontů a alkaloidních léčiv. Interakce nejsou známy, ale s ohledem na obsah taninů se mohou vyskytnout podobné jako u *Geranium maculatum* /70/.

#### *Epimedium brevicornu* (Berberidaceae)

Hlavními obsahovými látkami této rostliny jsou flavonoidy (kaempferol, kvercetin) a isoflavony aj. Tradičně se používá jako antirevmatikum, tonikum, při léčbě osteoporózy; má i estrogení aktivitu. Na experimentálním základě proběhla interakce s inhibitory 5-fosfodiesterázy. Extrakt *E. brevicornu* zvýšil relaxaci *corpus cavernosum* způsobenou sildenafilem, tadalafillem a vardenafilem /2/.



*Eschscholzia californica* (Papaveraceae)

Tato anxiolyticky, mírně sedativně a analgeticky působící rostlina snižuje bolest a usnadňuje usínání. Mezi další indikace se řadí nespavost, neuralgie, anxiety. K obsahovým látkám patří isochinolinové alkaloidy. Vodný a alkoholický extrakt inhiboval *in vitro* MAO-B a dopamin- $\beta$ -hydroxylázu, ale význam těchto výzkumů není známý. Podle doporučení by se neměly současně podávat silná analgetika /70/.

*Ferula asafoetida* (Apiaceae)

Karminativní, protispazmické a expektorační vlastnosti této rostliny se užívají při léčbě chronické bronchitidy, pertuse a také střevní flatulentní koliky. Klejopryskyřice obsahuje kyselinu ferulovou a její estery, přírodní kumarinové deriváty a silice. Studie s touto rostlinou provedená na myších prokázala hypotenzivní účinky, několik monografií popisuje potenciální vznik rizika krvácení při současném užití ločidla s warfarinem /2/.

*Filipendula ulmaria* (Rosaceae)

Tužebník se používá jako antacidum a působí protizánětlivě, antiulcerózně. Léčí se jím žaludeční potíže, *in vitro* má tužebník bakteriostatické účinky. Obsahuje fenolické glykosidy, silice, flavonoidy, taniny, salicyláty a stopy kumarinu /2/.

Obsah salicylátů předpokládá možnost interakcí s antikoagulancii a protisrážlivými léčivými, ale žádný takový případ nebyl nahlášen. Zda mají salicyláty zde obsažené totožný účinek jako nízké dávky aspirinu, není známo, a proto bude nutné provést další studie zabývající se touto problematikou /2/.

Podle dalšího zdroje mohou taniny zde obsažené vázat ionty kovů, thiamin a alkaloidy, a tím snižovat jejich absorpci. Proto by měl být tužebník podáván s odstupem nejméně dvě hodiny od užití thiaminu, minerálních doplňků stravy a přípravků s obsahem alkaloidů /70/.

### *Foeniculum vulgare (Apiaceae)*

Fenyklová silice je známá obsahem anetolu a fenchonu, estragolu, limonenu,  $\alpha$ -pinenu a dalších. Droga má karminativní, spasmolytické, antimikrobiální, expektorační vlastnosti. Indikace zahrnují dyspepsie, nechutenství, léčbu horních cest dýchacích, zvláště u dětí, podporuje laktaci. Dosavadní výzkumy nezjistily závažné interakce, není třeba žádných opatření. Jen podle výsledků experimentů při současném užití fenyklového extraktu (2 g sušené drogy/kg) došlo ke snížení biodostupnosti ciprofloxacinu. Trans-anetol, který byl podán intraperitoneálně, prodloužil spánek navozený pentobarbitalem /70/.

### *Fucus vesiculosus (Fucaceae)*

Stélku chaluhy tvoří polysacharidy včetně kyseliny alginové, fukoidinu, laminarinu, významný je obsah jódu, dále jsou zde vitamíny (zejména C, v menší míře K<sub>1</sub>), minerály a těžké kovy, např. arzen. Tradičně se tzv. kelp využívá jako zdroj minerálů, hlavně jódu, také jako zeštlhlující prostředek. Dlouhodobé užívání se nedoporučuje, hrozí porucha štítné žlázy – hypertyreóza. Podle předpokladů obsahuje kelp látky s antikoagulační aktivitou. *In vitro* takto účinkoval fukoidin, inhiboval aktivaci destiček /2/.

*F. vesiculosus* může interagovat s léčivými typy tyroxinu či karbimazolu, může snížit účinky léčiv díky obsahu jódu /70/.

### *Galega officinalis (Fabaceae)*

Tradičně se tato rostlina užívá k léčbě diabetu, nedávno získala také oprávnění jako prostředek k redukci váhy, ale podle experimentů může v tomto případě působit toxicky. V kombinaci s hypoglykemickými léčivými nebo inzulinem ovlivňuje snižování hodnot glukózy v krvi. Nejsou dokumentovány žádné případy takových interakcí, ale je třeba upozornit pacienty na potenciální rizika a pravidelně monitorovat hladiny glukózy /70/.

### *Garcinia cola* (Clusiaceae)

Byla provedena studie, při které byly hodnoceny antimikrobiální interakce mezi gatifloxacinem (4. generace fluorochinolonů) a metanolovým extraktem semene rostliny *G. cola*, které se žvýká v mnoha afrických komunitách. Výsledky studie odhalily závislost interakce nejen na poměru kombinace obou složek, ale také na testovaném organismu. V konečném důsledku došlo kombinací antimikrobiálních účinků k synergickému působení proti *B. subtilis* /27/.

### *Geranium maculatum* (Geraniaceae)

Účinnými látkami této rostliny jsou taniny, které působí adstringentně, anti-diarrhoticky a antihemoragicky. Typické terapeutické užití spočívá v léčbě průjmů, dysentérie, hemoroidů, duodenálních či peptických vředů, hematoemeze, menorhagie. U kořene kakostu nejsou známy žádné interakce, ale neměl by se používat současně s thiaminem, suplementy s ionty kovů, ani léčivými s obsahem alkaloidů. Komplex taninů inhibuje jejich absorpci. Tyto případy byly popsány při velké konzumaci čaje, resp. taninů. Snížená absorpce thiaminu byla zjištěna u lidí, kteří byli zvyklí žvýkat fermentované čajové lístky. U dobrovolníků, kteří konzumovali čaj v nízkých dávkách, došlo ke klinicky nevýznamnému snížení biodostupnosti zinku. Precipitace alkaloidů způsobená taniny je známý jev – 1,5 % geraniinu sráželo roztok s obsahem 0,01 % alkaloidů (berberin, papaverin, chinin) při pH 5,4. Precipitace se neprojevila při 3 % koncentraci taninů /70/.

### *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae)

Listy této populární léčivé rostliny jsou široce užívány k léčbě demence, deprese, závratí, hučení v uších, a to zejména u starších lidí. Pozitivní farmakologické efekty se však u některých pacientů setkaly s mnoha nežádoucími účinky. Důvodem je užívání léčiv starší populací a hrozí tak riziko vzniku

potenciálních interakcí. Proto byly provedeny testy k zajištění bezpečného užívání preparátů s obsahem *G.biloba* /31/.

Předchozí studie prokázaly, že jinan zvyšuje koncentraci jaterního cytochromu P450, expresi různých mRNA i aktivitu některých enzymů, došlo také k omezení účinku současně podávaných léčiv, např. tolbutamidu. Výsledky klinických studií se však rozcházejí, a to v závislosti na množství účinné látky a intervalu dávkování, dále obsahové látky rostlinného extraktu se mohou lišit vlivem období, místa pěstování nebo volbou extrakční metody /31/.

Jednotlivá orální dávka extraktu *G. biloba* neovlivnila farmakokinetiku talinololu. Opakované užití téhož extraktu zvýšilo jeho maximální plazmatickou koncentraci, zatímco žádné výrazné změny v poločase eliminace a době dosažení maximální koncentrace nebyly zaznamenány. Závěr studie uvádí, že při dlouhodobém užívání ovlivňuje jinan aktivitu P-glykoproteinů a dalších transportérů /28/. Autoři v dalším článku uvádějí, že P-glykoprotein výrazně inhibuje nejen *G. biloba*, ale také *Schizandra chinensis*. Pacienti užívající preparáty obsahující tyto rostlinné druhy by měli vyžadovat úpravu dávek léčiv, která jsou primárně transportována P-glykoproteiny /29/.

Další studie byla zaměřena na zjištění vlivu extraktu *G. biloba* na farmakokinetiku teofylinu, substrátu CYP1A2, důležitého terapeutického prostředku s úzkým terapeutickým indexem, který se používá k léčbě astmatu. Pokus byl prováděn na potkanech, po dobu 5 dní jim byl podáván extrakt jinanu, šestý den jim byl podán teofylin orálně, nebo intravenózně. Výsledky ukázaly vzestup celkové clearance teofylinu ve srovnání s kontrolní skupinou po i. v. aplikaci teofylinu. Následkem orálního podání tohoto léčiva bylo prokázáno, že *G. biloba* zvyšuje metabolickou aktivitu CYP1A2 a clearance teofylinu u potkanů /30/.

Extrakt z jinanu je všeobecně považován za bezpečný, dobře tolerovaný, pozornost by měla být věnována interakčnímu potenciálu. Bilobalid je látka odpovědná za indukci CYP a vylučuje se hned po podání a není akumulován v játrech. Indukuje zejména CYP2B, ale následkem rychlé eliminace nedochází k tak velké indukci. U dalších účinných látek (ginkgolid A, B, kvercetin, kampherol ) nebyla indukce zjištěna. Bude nutné provést další studie, aby došlo

k objasnění molekulárního mechanismu indukce CYP u bilobalidu, přičemž dosavadní výsledky preferují časově závislou indukci CYP2B /31/.

U 11 zdravých dobrovolníků byl studován vliv extraktu jinanu na aktivitu CYP2C9, isoformu, díky níž je umožněna clearance S-warfarinu, po podání 100 mg dávek flurbiprofenu, substrátu CYP2C9. Testovaní jedinci užívali standardizovaný preparát s obsahem jinanu, nebo placebo. Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená. Na základě analýzy HPLC nebyl CYP2C9 *in vivo* inhibován. Z těchto výsledků vyplývá, že *G. biloba* neovlivňuje kinetiku či dynamiku warfarinu /32/.

Účinky listů *G. biloba* byly zkoumány pomocí radiobiokomplexů používaných v nukleární medicíně, resp. článek popisuje hodnocení biodostupnost  $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ . Absorpce tohoto komplexu ve střevě byla snížena, rozměry orgánů byly během pokusu značně modifikovány. Jednalo se zejména o ledviny, játra a duodenum. Závěrem lze říci, že testovaný extrakt přispívá přímo nebo skrze metabolity k orgánovým změnám a vede k adaptaci duodenální absorpce /34/.

Další článek se zabývá studiem farmakokinetických interakcí mezi jednotlivými obsahovými látkami listů jinanu – kvercetinem a isoharmnetinem, které jsou také obsaženy v plodech rostliny *Hipophae rhamnoides*. Po jejich současném podání se výrazně zvýšily hodnoty C-max a AUC oproti podání těchto látek každé zvlášť. Tyto interakce byly způsobeny P-glykoproteiny, nejsou vyloučeny ani efluxní pumpy (MDR proteiny). Proto nelze zanedbávat v přehledu potenciálních interakcí také tzv. intraherbální interakce u rostlin, které jsou hojně užívány v oblasti tradiční medicíny /33/.

Experimentální výzkumy také prokázaly potenciální interakci mezi *G. biloba* a amikacinem. Došlo k brzkému rozvoji ototoxicity následkem podání amikacinu, nikoliv však extraktu *G. biloba*, mechanismus účinku není známý. Hlášené případy popisují záchvaty u tří pacientů užívajících současně s jinanem valproát, nebo valproát a fenytoin, účinek léčiv byl snížen. Plody jinanu obsahují 4-O-methoxypyridoxin, který inhibuje aktivitu glutamátdekarboxylázy, z čehož vyplývá snížená hodnota GABA. Není však pravděpodobné, že by listy obsahovaly takové množství 4-O-methoxypyridoxinu, aby došlo k záchvatům. Užití *G. biloba* je také spojováno s krvácením, poruchami srážení krve a několik

zpráv hovoří o závažných nežádoucích účincích při současném podání s aspirinem, klopidogrelem a ticlopidinem. Důvod krvácení není známý, avšak ginkgolid B je potenciální inhibitor faktoru srážení *in vitro* a během studií neměl vliv na funkci krevních destiček. *G. biloba* nijak výrazně neovlivňuje farmakokinetiku alprazolamu, ale studie prokázaly, že může zvýšit, snížit nebo i nemusí ovlivnit metabolismus midazolamu. Obě léčiva jsou substráty CYP3A4, ale podle dosavadních zjištění by jinan tento isoenzym měl ovlivnit jen minimálně. Předpokládá se interakce na GABA-receptoru. Farmakokinetika kofeinu není ovlivněna, protože jinan nemá klinicky významný vliv na CYP1A2. Interakce s diltiazemem je založena na experimentálních studiích – extrakt *G. biloba* (20 mg/kg) zvýšil AUC p. o. diltiazemu na dvojnásobek, hodnoty i. v. podaného léčiva nebyly změněny. Autoři předpokládají, že jinan inhibuje aktivitu CYP3A4 nebo P-glykoproteinu a následně se zvýší absorpce daného léčiva. Experimenty na myších ukázaly, že jinan výrazně snižuje hypotenzivní účinky jak p. o. podaného nikardipinu (30 mg/kg), tak také i. v. formy (30 µg/kg). Předpokládá se indukce CYP3A, zvýšení metabolismu nikardipinu, substrátu CYP3A4, a snížení jeho hodnot. Naopak hodnoty diltiazemu a nifedipinu byly zvýšeny. Pravděpodobně jinan snižuje first-pass efekt nifedipinu a tak inhibuje jeho metabolismus. Kvercetin ovlivnil při experimentálních výzkumech hodnoty cyklosporinu přes CYP3A4 nebo P-glykoprotein, ale nejedná se o klinicky významnou interakci. Vysoké dávky extraktu *G. biloba* zvýšily u myši nežádoucí účinky haloperidolu skrze extrapyramidový systém. Interference s neurotransmisí dopaminu vedla ke snížení lokomoce. Hlášený případ popisuje následky současného podání alkoholu, jinanu a kozlíku. U ženy (51 let) byly zaznamenány psychotické symptomy, interakce však není uvedena jako příčina potíží. Ojedinelý případ interakce extraktu *G. biloba* s ibuprofenem skončil fatálním intracerebrálním krvácením, v dalších případech došlo k prodlouženému krvácení; subdurální hematomy vznikly po podání rofecoxibu. Důvod krvácení spočívá v potenciální inhibici destičkového faktoru ginkgolidem B. Avšak studie s diklofenakem a flurbiprofenem dokazují, že *G. biloba* neovlivňuje CYP2C9, tudíž ani farmakokinetiku těchto léčiv. Experimenty na myších prokázaly, že indukcí CYP2B6 (jinanem) se zvyšuje metabolismus fenobarbitalu, indukcí CYP1A2 se snižují hladiny propranololu. Metabolismus omeprazolu (substrát CYP2C19) i dalších inhibitorů protonové pumpy je indukován touto rostlinou,

zvyšuje se jejich hydroxylace. Současné podání risperidonu a jinanu vyvolaly u pacienta priapismus, pravděpodobně díky  $\alpha$ -adrenergním vlastnostem risperidonu a aditivnímu působení *G. biloba*, ne však inhibičním působením na metabolismus tohoto léčiva, protože neovlivňuje substráty isoenzymu CYP2D6. U pacientky s Alzheimerovou chorobou došlo k interakci jinanu a trazodonu, indukci CYP3A4 došlo ke zvýšení metabolismu trazodonu. Flavonoidy ovlivňují benzodiazepinový receptor. Tento efekt lze zablokovat flumazenilem. *G. biloba* nemá vliv na farmakokinetiku chlorzoxazonu, dextromethorphanu, digoxinu, donepezilu, fexofenadinu, lopinaviru/ritonaviru /2/.

Jinan může potenciovat účinky haloperidolu u pacientů se schizofrenií. V interakci s thiazidovými diuretiky byla jejich hypotenzivní účinnost výrazně snížena. Tento případ zůstává zatím diskutabilní. *G. biloba* může zvýšit clearance insulinu a hypoglykemických léčiv u pacientů s diabetes mellitus II. typu, ale v provedených studiích nebyl zjištěn významný vliv ani nežádoucí účinky u diabetiků a zdravých jedinců /70/.

Možnost interakce *G. biloba* s cilostazolem a klopidogelem byla zkoumána u 10 zdravých dobrovolníků. Inhibice destiček nebyla statisticky významná v porovnání s účinky léčiv samotných, ale došlo k prodloužení doby krvácení. Nedošlo ke změně koagulace ani počtu destiček /72/. *G. biloba* inhibuje podle dalších provedených studií CYP2C8 /88/.

### *Glycine max (Fabaceae)*

Sója je známa obsahem isoflavonů, zejm. genisteinu a daidzeinu. Jsou zde přítomny ve formě glykosidů a jejich množství se v jednotlivých produktech liší. Sójové boby také obsahují fytosteroly, olej pak kyselinu linolovou a linoleovou. Ve fermentovaných sójových produktech lze nalézt různé množství tyraminu. Užití nalézá *G. max* v potravinářství a sójové mléko je pro alergiky vhodným substituentem mléka kravského, a to i v případě novorozenců. Dále se sója využívá při terapii hyperlipidemií, menopauzálních symptomů a osteoporózy, nebo k prevenci kanceróz. Ačkoliv potenciální benefity sóji nebyly dosud prokázány a stále se o této problematice diskutuje, předpokládá se pozitivní vliv

vícenasycených a nízký obsah nasycených mastných kyselin. Sójové produkty mohou zrychlit metabolismus kofeinu, protože indukují CYP1A2. Isoflavony mohou mít za následek zvýšení dávky tyroidních hormonů při substituční terapii. Mechanismus účinku spočívá v inhibici thyroideální peroxidázy. U některých jedinců může sója snížit absorpci levotyroxinu. U potravin obsahujících tyramin všeobecně hrozí riziko fatální hypertenzní reakce, a to v případě se současným podáním neselektivních inhibitorů monoaminoxidázy. Tento stav může nastat i po dvou týdnech po skončení podávání IMAO. Tato reakce nenastane u moklobenidu nebo ostatních RIMA (reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy A). Tyramin je nepřímo sympatomimeticky působící amin, který má za následek uvolnění noradrenalinu (norepinefrinu), vazokonstrikci a vzestup krevního tlaku. Monoamináza metabolizuje již zmíněný tyramin, proto může v kombinaci s jejími inhibitory nastat hypertenzní krize. Kdežto selektivní inhibitory MAO-A mají výhodu v tom, že MAO-B zůstává připravená pro metabolizaci tyraminu. Hlášený případ popisuje snížené účinky warfarinu, což je důvodem k diskuzi, protože v daném případě sójové mléko neobsahuje vitamín K a nemělo by dojít k žádné interakci. Naopak fermentované produkty jsou bohaté na vitamín K<sub>2</sub> vzniklý vlivem fermentace /2/.

#### *Glycyrrhiza glabra (Fabaceae)*

Sušené kořeny a výhonky mají expektorační, antispasmodický a protizánětlivý účinek. Léčí peptické vředy, ve velkých dávkách má, jak již bylo zmíněno, mineralokortikoidní a estrogenní aktivitu. Lékořice může ovlivnit působení antihypertenziv, zadržuje tekutiny v těle a hypokalemické účinky se vyskytují aditivně s kličkovými a thiazidovými diuretiky. Hypokalémii potvrzuje další případ, tentokrát současné podání lékořice a kortikosteroidů. Glycyrrhizin a jeho derivát, kyselina glycyrrhetinová, zvyšují hladinu hydrokortisonu a prednisolonu a výrazně zvyšují účinky na kůži. Nahlášený případ popisuje starší ženu, která užívala digoxin a zároveň laxativní přípravek tradiční čínské medicíny s obsahem lékořice a reveně. Vzestup hodnot digoxinu není zatím odůvodněný. Digoxin inhibuje ATP-ázu, která je spojena s transportem sodíkových a draslíkových iontů. Ztráta draslíku a následná bradykardie jsou následkem



zvýšených hladin digoxinu. Zvláště pacienti s kardiovaskulárním onemocněním jsou k těmto změnám predisponováni. Experimentálně byla také zjištěna zvýšená absorpce železa (v kombinaci s *G. glabra*). Účinek by mohl souviset s obsahem vitamínu C v lékořicovém extraktu, který podporuje absorpci železa. Interakce s warfarinem je doložena experimentálně, hodnoty *i. v.* podaného léčiva byly sníženy a clearance zvýšena z důvodu ovlivnění CYP2C9 /2/.

Glycyrrhizin blokuje prozánětlivé mediátory pomocí TLR (Toll-like receptor). Inhibice je spojena s poklesem aktivace nukleárního faktoru kappa B, ale neovlivňuje blokování tumor nekrotizující faktor  $\alpha$ . Široké protizánětlivé spektrum je způsobeno interakcemi s lipidovou dvojvrstvou – oslabením receptorových signálů /35/.

Bylo zjištěno, že *Radix liquiritiae* inhibuje karcinogenezi endometria u myši. Výsledky studie popisují a objasňují vliv kořene lékořice a její hlavní obsahové složky, glycyrrhizinu, na již zmíněný proces. Dochází ke snížení exprese COX-2, IL-1 $\alpha$  a TNF- $\alpha$ . Lékořice se tak stává nadějnou a slibnou rostlinou významnou v prevenci rakoviny endometria /38/.

Většina rostlinných přípravků tradiční medicíny v Japonsku obsahuje lékořici, která může zapříčinit hypokalémii, a to inhibicí 11 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenázy (typ 2). Tento enzym je účasten reakce, při které přechází aktivní mineralokortikoidní hormon kortisol na neaktivní kortison. Díky tomu nejsou v distálních ledvinných kanálcích obsazovány mineralokortikoidní receptory kortisolem. Uvedený případ popisuje pacientku ve věku 93 let, která se léčila s hypertenzí a zároveň užívala po dobu 7 let 2 rostlinné preparáty s obsahem lékořice (ninjinto a saikokeishito). Několikrát se u ní vyskytla hypokalémie, rhabdomyolýza, svalová paralýza a následné dýchací potíže. Lékaři se domnívali, že tento stav byl způsoben nadměrnou aktivitou mineralokortikoidů, které jí byly nasazeny při zánětlivém onemocnění kolena. Skutečnou příčinou byl však pseudoaldosterismus navozený dlouhodobým užíváním lékořicových přípravků. Rizikovými faktory pro tento stav jsou: hypertenze, vysoký věk, dávky a dávkovací interval a také stavy se zvýšenou zátěží organismu, např. záněty. Není však jasné, proč se potíže navzdory dlouhodobému užívání lékořice u pacientky objevily jen několikrát v průběhu 7 let, kdy probíhaly výše popsané interakce /39/.

Další případ pseudoaldosterismu byl zjištěn u muže (77 let), který byl hospitalizován kvůli zhoršující se hypertenzi a perzistentní konstipaci. V předešlých 10 letech užíval na alergickou rinitidu rostlinný přípravek tradiční čínské medicíny a současně také užíval ACEI, resp. enalapril (1x denně 20 mg). Laboratorní testy odhalily metabolickou alkalózu a hypokalémii spojenou s obsahem draslíku a chloridů v moči. Ukončení léčby přípravky tradiční čínské medicíny s obsahem glycyrrhizinu a následnou suplementací draslíkem se pacientův stav během krátké doby zlepšil a normalizovala se i elektrolytová rovnováha. Tento případ pseudoaldosteronismu byl opět způsoben interakcí RAA systému s glycyrrhizinem, přičemž ACEI zde rozvoj tohoto stavu zpomaloval /40/.

Lékořice by neměla být předepisována současně s laxativy, aby nedocházelo ke ztrátám draslíku, stejně jako v případě diuretik. Teoretické riziko snižování účinku hrozí při dlouhodobém podání s kontraceptivy, naproti tomu zvyšuje účinky vysokých dávek soli v potravě /70/.

#### *Glycyrrhiza uralensis (Fabaceae)*

Tato rostlina se používá v tradiční čínské medicíně a stala se mj. předmětem farmakokinetických studií. Byly měřeny hodnoty P-450 a metabolismus lidokainu v jaterních mikrosomech, změny byly závislé na dávce lékořice (eliminací poločas se zkrátil, clearance se zvýšila). *G. uralensis* působí na isoenzymy P-450 indukčně, což potvrzuje ovlivnění účinnosti a bezpečnostního profilu léčiv rostlinnými preparáty /36/. Nezanedbatelný je také vliv ve směsích rostlin, který je v tradiční čínské medicíně poměrně častý. *Rhizoma coptidis* a *Radix liquiritiae* ve směsi interagují a tvoří se nové chemické sloučeniny, zatímco funkce konstituentů z původních monokomponentních směsí či odvarů je potlačena /37/.

### *Gymnema sylvestre* (Asclepiadaceae)

Saponiny jsou charakteristickou skupinou obsaženou v této rostlině, která má antidiabetické a hypoglykemické účinky, snižuje cholesterol a hmotnost. Ačkoli nebyl identifikován žádný případ interakce, je vhodné podávat s velkou opatrností hypoglykemická léčiva a insulin, aby nedošlo k nechtěnému snižování hladiny glukózy pod hranici normálu /70/.

### *Harpagophytum procumbens* (Pedaliaceae)

Tato rostlina obsahuje iridoidní glykosidy – např. harpagosid, dále diterpeny, fenolické glykosidy nebo triterpeny. Hlízy se užívají jako stomachikum a působí také protizánětlivě při artritidách, dně, revmatických potížích atd. Tato droga pravděpodobně neinteraguje s antihypertenzivy, ale bude nutné provést ještě další studie, aby byla tato teorie potvrzena. Podle dalšího předpokladu zvyšují hlízy *H. procumbens* riziko krvácení při současném podání s NSAID a léčivy inhibující shlukování destiček a může zvýšit vliv warfarinu a ostatních kumarinů inhibicí CYP2C9 /2/.

Potenciální interakci s warfarinem potvrzuje jeden hlášený případ. *H. procumbens* by teoreticky neměl být podáván současně se silnými analgetiky. Podle experimentálních údajů může tato rostlina interagovat s antiarytmiky. *In vitro* i *in vivo* je popsán protektivní vliv na arytmiie, ale otázkou zůstává, do jaké míry budou tato zjištění klinicky významná /70/.

### *Humulus lupulus* (Cannabaceae)

Chmelové šišťice obsahují silici, která se skládá hlavně z humulenu ( $\alpha$ -karyofylen), myrcenu, farnesenu a dalších; v chmelu se vyskytují také hořčiny, flavonoidy, sloučeniny s estrogení aktivitou, resveratrol. Množství těchto látek se liší v závislosti na druhu, existuje jich totiž poměrně velké množství. Chmel se využívá pro svoje sedativní, anxiolytické a hypnotické vlastnosti, většinou je ve směsi s dalšími rostlinnými přípravky a v neposlední řadě je významnou přísadou a složkou při výrobě piva. Experimentálně bylo zjištěno několik interakcí chmele

s konvenčními léčivými – v porovnání s kontrolní skupinou tlumí chmel ze zatím neznámé příčiny excitační účinky kokainu na CNS. Tyto výsledky jsou limitované, klinický význam se bude muset prověřit. Podle další studie provedené na myších došli vědci k závěru, že chmel může zamezit působení diazepamu na GABA receptory, zvyšuje a prodlužuje analgetický efekt paracetamolu, ačkoliv sám o sobě takto nepůsobí. Mechanismus účinku není znám. Extrakt chmele také potlačil hypnotické účinky pentobarbitalu, ale tento vliv byl odlišný v závislosti na testovaných jedincích, mechanismus interakce není opět odhalen. Estrogeně působící složky chmele mohou zesilovat účinek estrogenů, nebo mohou působit na estrogení antagonisty – aditivně nebo antagonisticky /2/.

#### *Hydrastis canadensis (Ranunculaceae)*

Tato rostlina se tradičně využívá v západní medicíně k léčbě kožních potíží, dyspepsií, peptických vředů, dysmenorey a zánětů mukózy. Obsahuje isochinolinové alkaloidy, zejm.  $\beta$ -hydrastin, berberin a další. Interaguje s léčivými, která zamezují vazbu bilirubinu, např. fenylobutazon. Experimentálně to na příkladu berberinu dokazují studie provedené *in vitro* a *in vivo*. Dlouhodobé užívání *H. canadensis* snižuje absorpci vitamínu B, ale pro potvrzení této hypotézy nejsou dostupné žádné údaje /70/.

#### *Hypericum perforatum (Hypericaceae)*

Hlavními skupinami účinných látek třezalky jsou antrachinony (hypericin, isohypericin, pseudohypericin, protohypericin), flavonoidy (kaempferol, kvercetin, isokvercetin, rutin), silice. Hypericin a hyperforin jsou složky citlivé na světlo, jsou relativně nestabilní, a proto skladování a zpracování má vliv na složení výsledného produktu. Tyto preparáty mají různý chemický profil a nemusí mít stejný účinek /2/.

Některé z klinických studií popisují interferenci třezalky s účinky dalších léčiv, zejména s p. o. kontraceptivy. Proto byl zkoumán vliv hyperforinu na farmakokinetiku ethinylestradiolu a 3-ketodestrogelu. Výsledky ukázaly, že

doporučené dávky třezalkového extraktu s nízkým obsahem hyperforinu neinteragují s hormonálními komponenty orálních kontraceptiv /41/.

V dalším článku je zaznamenána studie, při které vědci hodnotili výsledky užití kombinace třezalka – kava v rámci léčby deprese a strachu. Pacienti reagovali pozitivně, a to díky potenciální interakci mezi oběma antidepresivy /42/.

Třezalka zvyšuje aktivitu P450, čímž může způsobit selhání účinku mnoha léčiv. Procainamid je metabolizován různými cestami na N-acetyl procainamid. Při současném podání hypericinu a procainamidu byla výrazně zvýšena biodostupnost procainamidu v porovnání s kontrolní skupinou, ale nebyl zjištěn žádný vliv na jeho metabolismus /43/. Podávání třezalky po dobu 21 dní nijak významně neovlivnilo farmakokinetické parametry S(+)- ani R(+)-ibuprofenu. Nepotvrdil se tak předpoklad, že třezalka ovlivňuje metabolismus CYP2C9 odpovědného mj. za metabolismus ibuprofenu /44/. Při průzkumu různých extraktů třezalky s rozdílnými koncentracemi hyperforinu, kvercetinu a hypericinu bylo zjištěno, že exprese mRNA MDR1 a CYP3A4 byly indukovány hypericinem a hyperforinem v koncentraci 10 µg, exprese mRNA CYP450 byla indukována kvercetinem, hyperforin výrazně ovlivnil expresi MDR1, zatímco indukce CYP450 nebyla zjištěna u žádné z testovaných látek /45/.

Léčiva s úzkým terapeutickým spektrem v kombinaci nejen s třezalkou mohou znamenat jisté riziko pro pacienta. Přípravky s obsahem třezalky by neměly být užívány současně s jinými antidepresivy, antikoagulancii kumarinového typu, imunosupresivními léčivy (ciclosporin a tacrolimus), inhibitory proteázy a reverzibilní transkriptázy nebo s některými antineoplastiky (irinotekan, imatinib mesylát). Po 8 týdnech podávání třezalky se vyskytly vedlejší účinky vč. interakcí v počtu desetkrát menším v porovnání s výskytem nežádoucích účinků konvenčních antidepresiv (např. SSRI). Mezi nejčastější vedlejší účinky lze zařadit gastrointestinální symptomy, fotosenzitivita a další kožní potíže, neklid /46/.

Při současném užívání třezalky a léčiv ovlivňujících serotonin může dojít k tzv. serotoninovému syndromu. Vliv *H. perforatum* na kardiovaskulární systém u zdravých dobrovolníků ani pacientů s depresí neprokázal v porovnání s imipraminem žádné významné změny na EKG, hodnotách krevního tlaku. Proto

by mohla být třezalka považována za bezpečnější (v ohledu na srdeční funkce) než tricyklická antidepresiva /46/.

Případ fototoxické reakce popisuje ženu (47 let), u které došlo k interakci - synergickému působení mezi třezalkou a kyselinou 5-aminolevulinovou. Tento trend potvrzují *in vitro* studie, při kterých třezalka zvýšila fototoxitu kyseliny 5-aminolevulinové až o 15 %. Předpokládá se, že *H. perforatum* prodlužuje účinek anestetik, což potvrzuje jeden hlášený případ, u jiného pacienta během anestezie došlo k těžké hypotenzi. Proto se doporučuje přibližně dva týdny před zákrokem vysazení všech dlouhodobě užívaných rostlinných preparátů. Třezalka může působit stejně jako IMAO a event. potenciovat účinek barbiturátů, ačkoliv je více známa ve větší míře jako induktor jaterních enzymů. Hypotenze v druhém hlášeném případě byla pravděpodobně způsobena adrenergní desenzitizací se sníženou schopností reagovat na vazopresory. Při podání s antidiabetiky snižuje třezalka mírně AUC gliklazidu a rosiglitazonu, stejně tak i pioglitazonu a repaglinidu, metabolismus tolbutamidu není ovlivněn. Tato léčiva jsou substráty CYP2C9 a CYP2C8, proto se kromě ovlivnění těchto izoenzymů předpokládá existence dalšího faktoru. Třezalka mírně zvyšuje clearance jedné dávky karbamazepinu, probíhá indukce CYP3A4, ale po více dávkách k ovlivnění metabolismu nedochází, a to z důvodu autoindukce *H. perforatum*. Clearance mefenytoinu se podáním třezalky zvyšuje, protože dochází k indukci CYP2C19, a hodnoty fenytoinu a fenobarbitalu se podle předpokladů budou sníženy. Při dlouhodobém užívání třezalky jsou hodnoty alprazolamu a midazolamu sníženy, jedna dávka nemá na tato léčiva – substráty CYP3A4 - žádný vliv. Dva hlášené případy popisují symptomy serotoninového syndromu při užití bupropionu a zároveň dlouhodobém podávání třezalky. Interakce vznikla aditivní inhibicí zpětného vychytávání 5-hydroxytryptaminu. Podobně se chová třezalka i s buspironem, venlafaxinem, triptany a lithiem. Zvýšený obsah hyperforinu zvyšuje metabolismus kofeinu, proměnný obsah hyperforinu hodnoty kofeinu (tudíž ani CYP1A2) neovlivňuje. Kalciové blokátory, např. nifedipin a verapamil, jsou výrazně ovlivněny třezalkou, jejich biodostupnost je snížena indukcí CYP3A4. Metabolismus chlorzoxazonu a CYP2E1 je působením třezalky zvýšen, ale ke změně farmakokinetiky dextromethorphanu ani CYP2D6 nedochází. Jeden pacient nahlásil po vysazení preparátu s třezalkou projevy nežádoucích účinků

digoxinu. V průběhu interakce byla zvyšována aktivita P-glykoproteinu a snížena absorpce léčiva a po vysazení třezalkového čaje došlo ke zvýšení hladiny digoxinu. *In vitro* studie poukazují na interakci etoposidu s třezalkou, při které je indukován CYP3A4, indukce téhož isoenzymu vyvolává zvýšený metabolismus ivabradinu. Rozporuplné výsledky jsou zaznamenány při současném podání fexofenadinu s *H. perforatum*, snížené či neovlivněné hladiny léčiva mají souvislost s potenciálním vlivem na P-glykoprotein. Při konzumaci potravin bohatých na tyramin a třezalky může dojít k vyvolání hypertenzní krize, protože je inhibována monoaminoxidáza, ale jen v případě dávek vyšších než jsou doporučené. Podání třezalky, kozlíku a loperamidu u jedné pacientky vyvolalo známky deliria, příčinou byla inhibice MAO. Důvod snížení vlivu methylphenidatu třezalkou není prozatím vysvětlen. Několik údajů hovoří o poklesu hodnot nevirapinu i dalších NNRI, dále také vorikonazolu, statinů, inhibitorů protonové pumpy, warfarinu a jemu podobných léčiv, substrátů CYP3A4. Koncentrace metadonu mohou být ze stejného důvodu také sníženy. Mírně snížená hladiny talinololu je způsobena zvýšenými hodnotami P-glykoproteinu. Hlášené případy interakce s teofylinem jsou rozporuplné – jeden z pacientů musel zvýšit dávku tohoto léčiva, ale v další studii nebyly zaznamenány žádné změny v metabolismu teofylinu. Přitom třezalka působí jen omezeně na CYP1A2, jímž je dané léčivo metabolizováno. Ojedinelý případ podává zprávu o jaterním poškození u pacientky, která užívala tibolon a třezalku, mechanismus účinku není známý. *H. perforatum* nemá vliv na farmakokinetiku prednisonu, mykophenolatu. Metabolismus třezalky není ovlivněn cimetidinem, inhibitorem CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6 /2/.

### *Chitosan*

Tento polysacharid je složen z polymerů glukosaminu a N-acetylglukosaminu. Získává se deacetylací schránek korýšů, např. krabů. Liší se molekulovou hmotností, stupněm viskozity a deacetylace. Užívá se jako potravní doplněk při obezitě a hypercholesterolemii, ve farmacii je to pomocná látka při výrobě léčiv, včetně orálních a nasálních lékových forem. Experimentální studie zkoumající podání chitosanu s griseofulvinem uvedly

snížení AUC a prodloužení C-max daného léčiva. Chitosan nezpůsobil žádné výrazné změny AUC indometacinu ani paracetamolu. U staršího muže užívajícího warfarin zvýšil chitosan hodnotu INR, po jeho vysazení se stav stabilizoval a při opětovném užívání bylo INR zvýšeno /2/.

Chitosan může ovlivnit absorpci vitamínů A, D, E, K a následně může dojít k jeho antikoagulačnímu působení /71/.

### *Koenzym Q10*

Koenzym Q10 je přirozeně se vyskytující kofaktor, hraje významnou roli při elektronovém transportu v mitochondriích, jedná se také o antioxidant. Užívá se jako doplněk při léčbě kardiovaskulárních onemocnění (městnavá srdeční nedostatečnost, angina pectoris, hypertenze). Při terapii konvenčními léčivy, které množství koenzymu Q10 redukuje (zejména statiny), zvyšuje externě dodávaný koenzym Q10 hladiny endogenního koenzymu Q10 /2/.

Interakce koenzymu Q10 s aldosteronem je založena na experimentálních údajích – vlivem jedné dávky došlo ke zvýšení reabsorpce sodíku stimulované aldosteronem, ale při dlouhodobějším podávání (3 týdny) tomu bylo naopak. Farmakokinetika doxorubicinu pravděpodobně není ovlivněna současným podáním tohoto koenzymu. Taktéž ani u pacientů užívajících warfarin nebyly změněny hodnoty INR. Jen ve dvou případech byly vlivem Q10 prokázány snížené antikoagulační vlastnosti warfarinu, vzestup INR byl zjištěn u jediného pacienta. Při čtyřměsíční retrospektivní longitudinální studii vzniklo riziko krvácení u probandů užívajících warfarin v kombinaci s Q10. Naopak hladiny již zmíněného koenzymu jsou zvyšovány příjmem potravy a při podání preparátu s obsahem *Piper nigrum* /2/.

### *Linum usitatissimum (Linaceae)*

Semena této rostliny obsahují sliz, lignany a lněný olej, který se skládá z glyceridů kyseliny linolové a linoleové. Dříve byl len užíván jako podpůrný prostředek při bronchitidách, kašli a popáleninách. Dnes se využívá jeho



schopnosti snižovat hladinu cholesterolu, některé lignany vykazují estrogenní účinky. Několik údajů popisuje schopnost lnu zvyšovat riziko krvácení při současném podání s antikoagulancii. Omega-3-mastné kyseliny mají protisrážlivé působení, a proto prodlužují krvácení. Diabetičtí pacienti (typ II) užívající perorální antidiabetika nebyli ovlivněni suplementací lignany, resp. lignany nezměnily hladinu glukózy v krvi /2/.

#### *Lycium barbarum (Solanaceae)*

Karotenoidy,  $\beta$ -sitosterol, kyselina linoleová, polysacharidy, vitamíny a aminokyseliny jsou obsaženy v plodech této rostliny. Užití nalézá při léčbě diabetu, očních potíží, hypertenze a erektilní dysfunkce. K dalším účinkům se řadí protizánětlivé, antioxidantní a antikancerogenní působení. *Lycium* zlepšuje transport glukózy a snižuje glukózu v krvi, působí tedy aditivně s konvenčními antidiabetiky. Mírně inhibuje CYP2C9, a proto zvyšuje účinky warfarinu a hodnoty INR, ale není vyloučena ani přítomnost dalšího faktoru /2/.

#### *Lycopus virginicus (Lamiaceae)*

V nadzemních částech rostliny se nacházejí flavonoidy a dále i deriváty kyseliny skořicové, jejich množství není jednotné. Mírné sedativní a antityroidiní působení se tradičně využívá při léčbě hypertyreózy, zejm. pokud jsou přítomny i srdeční komplikace. Není doporučované současné použití s přípravky, které obsahují tyroidní hormony a také během diagnostických vyšetření s radioaktivními izotopy /70/.

#### *Lykopen*

Tento karotenoid je přírodní barvivo nacházející se v některých druzích ovoce a zeleniny, má antioxidantní vlastnosti a jeho možné využití spočívá v terapii kardiovaskulárních onemocnění a v prevenci rakoviny, zejm. prostaty. Lykopen je karotenoid podobný betakarotenu, ale není prekurzorem vitamínu A.

Karotenoidy jsou transportovány lipoproteiny, ale studie ukazují, že obsah tuků v potravě nemá vliv na absorpci lykopenu. Jeho absorpce může být snížena příjmem betakarotenu, přitom absorpce betakarotenu ovlivněna není. Tento fakt potvrdily studie s fretkami, mechanismus účinku není objasněn. Hovoří se buď o kompetici absorpce karotenoidů, nebo o ovlivnění absorpční kinetiky. Cholestyramin a probukol snižují sérové hladiny lykopenu přijatého potravou. Obě léčiva snižují hodnoty LDL- a HDL-cholesterolu – cholestyramin ovlivněním intestinální absorpce a probukol vytěsněním lykopenu z VLDL-cholesterolu v játrech. Lykopen je rozpustný v tucích, proto je jeho absorpce a distribuce závislá na přítomnosti lipoproteinů. Také Olestra (polyester sacharózy, který se neabsorbuje a není kalorický) může snížit sérové hodnoty lykopenu a vitamínů rozpustných v tucích /2/.

#### *Mahonia aquifolium (Berberidaceae)*

V západní medicíně se tato rostlina užívá k léčbě kožních potíží, zejména psoriázy a ekzémů. Léčba gastritidy a cholecystitidy patří mezi další typické terapeutické užití. Účinnými látkami jsou alkaloidy, např. berberin. Tento alkaloid je zde v mnohem menším množství než v *Berberis vulgaris*. Účinky mahónie cesmínolisté jsou antipsoriatické, protizánětlivé, čistící, mírně cholagogní a antimikrobiální. *In vitro* a *in vivo* studie prokázaly, že berberin může při dlouhodobém podávání potenciálně vytěsnit bilirubin, jeho sérové hladiny jsou pak zvýšené. Dávky 2mg/kg nejsou klinicky významné. Berberin může zesílit účinky léčiv, která vytěsňují bilirubin /70/.

#### *Matricaria recutita (Asteraceae)*

*Flos matricariae* se užívá při dyspepsiích, flatulenci, nervozitě a nevolnostech spojených s cestováním, zvláště když jsou gastrointestinální potíže spojeny s nervovými poruchami. U dětí působí mírně sedativně, topicky se používá při hemoroidech, zánětu prsní žlázy a vředech na nohách. Obsahuje silici (nejvíce  $\alpha$ -bisabolol), seskviterpeny a proazuleny (matricarin a matricin), flavonoidy a kumariny. Chamazulen (1 – 15 %) se tvoří během destilace vodní

párou. Heřmánkový extrakt neovlivňuje absorpci železa, neobsahuje totiž takové množství taninů, aby k této interakci mohlo dojít /2/.

Neexistují žádné zprávy o interakcích mezi warfarinem a heřmánkem. Nicméně možné riziko potenciace účinku warfarinu heřmánkem existuje, příčinou může být kumarinová složka. Žena ve věku 70 let léčená warfarinem byla hospitalizována kvůli vnitřnímu krvácení v oblasti retroperitonea, které nastalo po užívání přípravků s obsahem heřmánku (čaj, tělové mléko). Pacientka tyto preparáty užívala ke zmírnění potíží horních cest dýchacích. Jedná se o první dokumentovaný případ interakce mezi heřmánkem a warfarinem, proto je nutné pacienty o této skutečnosti informovat /47/.

Spekulativní interakce s NSAID, analgetiky, antiepileptiky a warfarinem se podle tohoto zdroje zakládá na mylných informacích. Klinická studie naznačuje potenciální snížení absorpce železa, inhibice vykazuje závislost na dávce a má souvislost s obsahem polyfenolů. U pacientů, u kterých je příjem železa nezbytný, by se neměl heřmánek konzumovat současně s přípravky obsahující železo /70/.

#### *Medicago sativa (Fabaceae)*

Tolice je zdrojem živin i vitamínů. Terapeuticky se využívá ke snižování cholesterolu v krvi (účinek saponinů) a isoflavony (biochanin A, formononetin, daidzein, genistein) jsou známy svou estrogenní aktivitou. K dalším obsahovým látkám patří kumariny, steroly ( $\beta$ -sitosterol) a další různé sloučeniny včetně vitamínů (vit. K), porfyrinů, alkaloidů, cukrů, minerálů a stopových prvků /2/.

Hlášený případ interakce popisuje diabetického pacienta, u něhož došlo vlivem tolíce ke snížení hladiny glukózy v krvi. Tentýž efekt byl zjištěn podáním  $MgCl_2$ , ale u jiných diabetiků tento trend nebyl zaznamenán. Jiný případ uvádí, že současným podáním cyklosporinu a tolíce došlo u pacientky k akutnímu odvržení štěpu a zánětu cév při renální transplantaci. Důvodem by mohl být imunostimulační efekt tolíce. Díky obsahu vitamínu K se předpokládá interakce s antikoagulancii. Prozatím však neexistují žádné experimentální údaje /2/.

### *Mellilotus officinalis (Fabaceae)*

Účinnými látkami komonice jsou kumariny a jejich deriváty – melilotin, melilolol, dihydrokumarin, umbeliferon a skopoletin. Pokud dojde k fermentaci, některé deriváty se transformují na dikumarol (bishydroxykumarin), potenciální antikoagulans. Komonice také obsahuje flavonoidy a množství saponinů, využití nachází při léčbě zánětů, otoků a lomivosti kapilár. Existují hlášené interakce komonice s warfarinem. Pacientka užívající acenokumarol, levothyroxin a prazepam aplikovala třikrát denně topicky masážní krém s obsahem komonice a listnatce kopinatého (*Ruscus aculeatus*), čímž došlo k vzestupu INR, po deseti dnech užívání až na 4,6. Další případ popisuje ženu, která z nevysvětlitelných důvodů abnormálně silně krvácela během menstruace. Následné laboratorní testy odhalily velmi nízké hodnoty srážecích faktorů. Po perorálním příjmu vitamínu K se její stav normalizoval. Pacientka odmítla užití jakýchkoli antikoagulancií, ale pila velké množství bylinných čajů mj. s obsahem tonka bean (semena rostliny *Dipteryx odorata*), komonice a mařinky vonné. Všechny tyto rostliny obsahují kumariny, ale nemají požadované strukturní uspořádání pro antikoagulační působení. Je možné, že případné změny mohly být způsobeny přítomností plísní a fermentací komonice /2/.

### *Mentha piperita (Lamiaceae)*

Hlavními obsahovými látkami máty jsou silice – mentol, menton, menthylacetát, cineol, piperiton, pulegon, limonen. Máťový list působí karminativně, antispasticky, diaforetický, antiseptický. Užívá se v potravinářství, kosmetickém i farmaceutickém průmyslu. Máťová silice neovlivňuje metabolismus kofeinu, ale může mírně opozdit jeho absorpci. *In vitro* studie prokázaly, že díky mátě se zvyšuje biodostupnost felodipinu a také potenciální výskyt nežádoucí účinků. Pravděpodobně dochází k selektivní inhibici druhé metabolické fáze zprostředkované CYP3A4, v dalších studiích však máťová silice neměla na CYP3A4 žádný vliv. Interakce s cyklosporinem je založena na experimentech – metabolismus léčiva byl v myších játrech inhibován, důvodem je součinnost několika faktorů: inhibice CYP3A a glykoproteinu, ovlivnění gastrointestinální permeability. Na základě další studie není třeba opatrnosti u

pacientů užívajících digoxin a mátový čaj. Potraviny mohou ohrozit enterosolventní obal komerčně dostupných přípravků s mátovou silicí. Proto by se tyto přípravky neměly užívat ihned po jídle, aby nezůstaly v žaludku déle a následně nevyvolaly abdominální dyskomfort. Tento problém by mohly zapříčinit také antacida, antagonisté H<sub>2</sub>-receptoru nebo inhibitory protonové pumpy. Polyfenoly obsažené v mátovém čaji mohou vázat železo a snížit tak jeho absorpci. Experimenty *in vitro* prokázaly, že máta může v topických preparátech zvýšit absorpci léčiv, ale tyto informace jsou zatím nedostatečně podloženy /2/.

Další zdroj uvádí, že by se máta neměla podávat současně s thiaminem, alkaloidními léčivy a doplňky s obsahem železa. Snížená absorpce je připisována působení taninů. Tento fakt je nutné brát v úvahu zejména u anemických pacientů užívajících léčiva s obsahem železa /70/.

#### *Mentha pulegium (Lamiaceae)*

Hlavní složkou máty poleje je toxická silice pulegon, mezi další patří menton, isomenton, piperiton, neomenthol, limonen, flavonoidy. Tradičně se tento druh máty používá k léčbě dyspepsií, kožních potíží, dále jako antibakteriální a antifungální prostředek, karminativum, abortivum, diaforetikum, repelent. Pulegon působí toxicky na játra, ledviny a nervovou soustavu, proto není užívání máty poleje všeobecně považováno za bezpečné. Nálev připravený z této rostliny snižuje absorpci železa podobně, ale v menší míře než tradiční černý čaj. Polyfenoly mohou vázat železo ve střevě a snížit tak jeho absorpci /2/.

#### *Momordica charantia (Cucurbitaceae)*

Methanolický extrakt této rostliny užívaný pro její antidiabetický účinek může interagovat s roziglitazonem, agonistou receptorů PPAR- $\gamma$ . Farmakodynamická interakce byla hodnocena pomocí glukózového tolerančního testu, hypoglykemický efekt byl značně zvýšen při současném podání obou testovaných látek v porovnání s podáním každé látky zvlášť. Histopatologické studie odhalily, že podání roziglitazonu v kombinaci s *M. charantia* zvýšilo

kapacitu Langerhansových ostrůvků a oproti kontrole se tak předešlo jaternímu poškození. *M. charantia* může být užita s minimálními nežádoucími účinky ke zvýšení terapeutického efektu rozigitazonu, přitom jeho dávky mohou být sníženy /48/.

*Morinda citrifolia (Rubiaceae), Orthosiphon stamineus (Lamiaceae)*

Byl zkoumán vliv těchto dvou rostlin na CYP3A, resp. na metabolismus aminopyrinu u různých věkových skupin zdravých potkanů a u diabetických jedinců. Aktivita N-demethylázy u diabetiků nebyla změněna, značný pokles byl však zaznamenán vlivem *O. stamineus* u zdravých samců vyššího věku (v porovnání s kontrolní skupinou). Extrakt *M. citrifolia* výrazně zvýšil N-demethylázu zdravých dospělých samců. Ovlivnění metabolismu aminopyrinu je závislé na věku a onemocnění /49/.

*Oenothera biennis (Onagraceae)*

Olej ze semen pupalky obsahuje esenciální mastné kyseliny (omega 6), kyselinu linoleovou, oleovou, palmitovou, stearovou. Pupalka je zdrojem esenciálních mastných kyselin a je využívána při revmatoidní artritidě, premenstruačním syndromu, menopauzálních symptomech, topicky je součástí krémů na suchou a zanícenou pokožku. Pupalkový olej může inhibovat agregaci destiček a zvýšit krvácení. Zatím není dostatečná evidence o tom, zda pupalkový olej působí aditivně s protisrážlivými léčivy. Vzhledem k obsahu prekurzoru prostaglandinu E se předpokládá protizánětlivé působení oleje *O. biennis*. Při současném podání s NSAID zmírnil bolest a otoky kloubů při artritidě. U jednoho pacienta byl zaznamenán schizofrenní záchvat při podání pupalkového oleje s fenothiaziny, ale u ostatních pacientů nebyly evidovány žádné nežádoucí účinky. *In vitro* studie pupalky s warfarinem poukázaly na inhibiční vliv kyseliny linoleové na CYP2C9, zodpovědného za metabolismus warfarinu. Nejde však o klinicky závažnou interakci /2/.

*Paeonia sp. (Paeoniaceae)*

Paeonol, hlavní účinná látka čínské rostliny, má protizánětlivé a analgetické účinky a je součástí rostlinného přípravku Qingfu Guanjieshu. Hodnoty AUC paeonolu se zvýšily v závislosti na dávce, kdežto farmakokinetické parametry směsi byly značně zvýšeny v porovnání s čistým paeonolem. Tyto výsledky naznačují, že ostatní komponenty dané směsi výrazně ovlivňují farmakokinetiku a metabolismus paeonolu. Tímto testem byl zdůrazněn význam zkoumání a porozumění interakcí jednotlivých složek v rostlinných preparátech /50/.

*Panax ginseng (Araliaceae)*

Složení ženšenového extraktu závisí na druhu a způsobu úpravy kořenu. Hlavní součástí jsou saponinové glykosidy – ginsenosidy a panaxosidy. Ženšen zvyšuje fyzickou odolnost a zlepšuje mentální i fyzický výkon, užívá se při diabetu, nespavosti, degenerativních problémech spojených se stárnutím, nebo jako stimulant. Interakce s albendazolem byla zjištěna při experimentech na myších, kdy došlo ke zvýšení clearance *i. v.* podaného léčiva, mechanismus není objasněn. Při současném podání s alkoholem se též zvyšuje clearance alkoholu a snižuje se jeho hladina v krvi, protože ženšen zvyšuje aktivitu enzymů alkohol- a aldehyddehydrogenázy. S antidiabetiky způsobuje po glukózovém tolerančním testu snížení postprandiálních hodnot, ale zlepšení u kontrolních jedinců (podávání po dobu 12 týdnů) se neprojevilo. *P. ginseng* nemění metabolismus midazolamu, resp. neovlivňuje CYP3A4, dále nemá vliv na metabolismus kofeinu, který je metabolizován CYP1A2, chloroxazonu (CYP2E1), warfarinu. Dva hlášené případy ovšem popisují snížení vlivu warfarinu, další trombózu. Stimulační vliv ženšenu je aditivní s guaranou, přestože nemají totožný účinek. *P. ginseng* může falešně zvýšit laboratorní hodnoty digoxinu doposud neznámým mechanismem. Při podání s inhibitory monoaminoxidázy (phenelzinem) vyvolal ženšen bolesti hlavy, nespavost, zvýšenou citlivost. Tyto projevy jsou typickým příkladem nežádoucích účinků ženšenu. Mezi jeho obsahové látky se řadí i estrogenní sloučeniny, které mohou přímo stimulovat tvorbu karcinomu prsu a

zamezit působení kompetitivních antagonistů estrogenních receptorů, např. tamoxifenu /2/.

Teoreticky jsou možné i interakce se sildenafilem a stimulanty CNS, ale zatím nebyly žádné takové případy zaznamenány /70/.

#### *Passiflora incarnata (Passifloraceae)*

V květu a listu mučenky jsou obsaženy flavonoidy, indolové alkaloidy  $\beta$ -karbolinového typu a silice, které jsou minoritními složkami. Sedativní, hypnotický a anxiolytický účinek doplňují antiepileptické a protizánětlivé účinky. Klinické studie tyto vlastnosti potvrdily u pacientů, nositeli účinků jsou flavonoidy – chrysin a apigenin. *P. incarnata* snížila u myší v porovnání s kontrolní skupinou hyperaktivitu vyvolanou subkutánně podaným amfetaminem, podobné účinky měla po podání *P. methysticum*. Proto je nutné brát v úvahu antagonistické působení mučenky a stimulancií. Naproti tomu aditivní sedativní efekt byl zjištěn při současném podání fenobarbitalu a mučenky, také je třeba opatrnosti při podání se sedativy /2/.

#### *Paulinia cupana (Sapindaceae)*

Semena této rostliny obsahují xantinové deriváty, hlavně kofein (až 7 %), teobromin, teofylin a malé množství flavonoidů ze skupiny flavanolů, např. katechin. Dále zde lze nalézt saponiny, silice s obsahem anetolu a estragolu. Droga *Guarana* se užívá jako tonikum nebo stimulans. Interakce s guaranou jsou podobné jako s *Coffea arabica* díky obsahu kofeinu. S potravou nebyly zjištěny žádné interakce. Jen potraviny a nápoje s obsahem kofeinu působí s guaranou aditivně. Dva nahlášené případy popisují interakce přípravků s obsahem guarany a efedrinu, guarany a kavy. Potíže se projevily v prvním případě rhabdomyolózou, hodnoty kreatinkinázy se upravily během třech týdnů po vysazení přípravku na hubnutí s obsahem guarany. V druhém případě se projevila myoglobinurie /2/.



### *Petroselinum crispum* (Apiaceae)

Kořen této rostliny se tradičně používá jako diuretikum, karminativum, při revmatismu, artritidách a dalších zánětlivých stavech. Nať je užívána v potravinářství. Všechny části této rostliny obsahují podobné sloučeniny, ale jejich množství se liší. K nejvýznamnějším patří kumariny (furanokumariny včetně bergaptenu, psoralenu), dále flavonoidy, malé množství silice (nejvíc v semeni) s obsahem apiolu, myristicinu, eugenolu aj. Interakce s aminofenazonem a paracetamolem byla zjištěna experimentálně, zesílený a prodloužený analgetický účinek obou léčiv byl způsoben redukcí metabolismu, ale klinický význam není jasný a bude zapotřebí provést další studie. Testy provedené na myších organismech odhalily tentýž vliv *P. crispum* na metabolismus pentobarbitalu. U pacientky (26 let) užívající lithium došlo k rozvoji nežádoucích účinků tohoto léčiva, jeho koncentrace byla výrazně zvýšena. Pravděpodobnou příčinou bylo současné užívání rostlinné diuretické směsi s obsahem petržele. Opět se zde potvrzuje nutnost informovat pacienty o úskalích samoléčby, zejména pokud užívají léčiva s potenciálními riziky, jakým lithium bezpochyby je. Dalším takovým příkladem je warfarin, neboť hodnota INR naznačuje interakci s potravním doplňkem obsahujícím petržel a další složky s vitamínem K<sub>1</sub>. Pacienti by se měli o užívání potravinových doplňků poradit a následně by měl být zvýšen monitoring léčiva. Pak by měly být hlášeny případy s nežádoucími účinky, ale také bez komplikací /2/.

### *Peumus boldus* (Monimiaceae)

Boldovník má cholagogní, sedativní, diuretické a antiseptické vlastnosti. Listy obsahují isochinolinové alkaloidy, silice, v menší míře i flavonoidy. V silici je toxická látka askaridol využívaná jako anthelmintikum. Mohou zde být i toxické thujony ( $\alpha$  a  $\beta$ ), obsah složek se mění v závislosti na oblasti růstu rostliny. Tradiční medicína tuto rostlinu využívá při žlučových kamenech, bolestech žaludku, nervozitě. Studie na dobrovolnících prokázaly, že extrakt *P. boldus* prodloužil dobu průchodu intestinální oblastí. Autor článku hovoří o možných

interakcích s warfarinem, které mohou vést ke zvýšenému antikoagulačnímu působení léčiva /70/.

Pacientce užívající warfarin byla při pravidelných kontrolách zjištěna zvýšená hladina INR (3,4). Příčinou tohoto stavu se stal boldovník a pískavice řecké seno, které žena užívala. Po vysazení těchto preparátů se hodnota INR normalizovala (2,6) a při opětovném nasazení rostlinných léčiv se INR zvýšilo. Proto byla pacientce snížena pravidelná dávka warfarinu. Mechanismus interakce není dosud známý. Původcem jsou pravděpodobně kumariny přítomné v obou ze zmíněných rostlin /2/.

#### *Phytolacca decandra (Phytolaccaceae)*

Hlavními složkami kořene této rostliny jsou triterpenické saponiny, dále steroly a v malé míře i lektiny, v semenech a listech jsou proteiny s antivirotickým působením. V západní medicíně se tato rostlina využívá při zánětlivých onemocněních horních cest dýchacích, průšnicích, mastitidách – i topicky. V tradiční čínské medicíně nachází využití při otocích vzniklých následkem oligurie a konstipace. Při léčbě imunopresivy je třeba upozornit na možnou interakci, protože *P. decandra* může imunitu zvyšovat /70/.

#### *Pimpinella anisum (Apiaceae)*

Sušené plody se využívají jako karminativum, mají antispasmodické účinky, využití nachází i v potravinářství. Plody obsahují silici s obsahem tranetolu,  $\beta$ -karyofylenu, dalšími látkami jsou přírodní kumariny a flavonoidy. Experimentální studie naznačují možné interakce s estrogény. Anýz může soutěžit s konvenčními hormonálními léčivy o tentýž estrogenní receptor /2/.

### *Pinus pinaster (Pinaceae)*

Pyknogenol je standardizovaný vodný extrakt z kůry borovice hvězdovité, která roste na pobřeží jižní Francie. Obsahuje flavonoidy, polyfenolické monomery – kyselinu ferulovou, benzoovou, skořicovou a jejich glykosidy. Užívá se jako antioxidant, výsledky klinických studií uvádějí, že může pozitivně působit při léčbě chronické žilní insuficience, kardiovaskulárních onemocnění, astmatu, retinopatií a zánětlivých stavech. Alkoholický extrakt iniboval *in vitro* agregaci destiček, ale jen mírně zvýšil inhibici destiček indukovanou aspirinem. Vodný extrakt však účinky aspirinu neovlivnil. Mechanismus účinku spočívá v inhibici COX-1 a COX-2, což má za následek výše zmíněné účinky /2/.

### *Piper kadsura (Piperaceae)*

Kadsurenon je specifický antagonistu destičkového faktoru. Pomocí HPLC byl zjišťován mechanismus jeho hepatobiliární sekrece a případná souvislost s P-glykoproteiny. Testy potvrdily hepatobiliární sekreci kadsurenonu, ale neprokázaly jeho regulaci P-glykoproteiny /51/.

### *Piper methysticum (Piperaceae)*

Tato rostlina poskytuje drogu *Rhizoma kava-kava*, jejíž extrakt je tradiční nápoj zemí podél pobřeží Pacifiku. Omezuje strach a úzkost, a proto se dostala do širokého povědomí, ale účinky dlouhodobého užívání nebyly dostatečně dokumentovány. Předběžné studie předpokládají vážné systémové ovlivnění, potenciální kancerogenita není známa. National Toxicology Program navrhl provedení biologických testů na chronickou tumorigenicitu, v současné době se provádí toxikologické hodnocení. Další průzkumy se zaměřují na nedávná zjištění o toxicitě této rostliny a zkoumá se mechanismus účinku hepatotoxicity /52/.

Studie popisující vliv *Piper methysticum* a *Hydrastis canadensis* na farmakokinetiku digoxinu u lidí došla k závěru, že ani jedna z testovaných rostlin neovlivnila farmakokinetiku digoxinu, zatímco rifampicin výrazně redukoval AUC a C-max, klaritromycin naopak tyto parametry zvýšil. Z těchto údajů

vyplývá, že vodilka ani kava-kava nejsou potenciálními modulátory P-glykoproteinu /53/. Další záznam popisuje alkaloid pipermethysticin obsažený v listech a slupce stonku kava-kava. Působí toxicky na mitochondrie v lidských jaterních buňkách – testy uvedly výrazný vzestup mj. TNF- $\alpha$ , CYP2E1 a CYP1A2 a oxidačního stresu /54/.

Interakce mohou být vyvolány také nadměrnou konzumací alkoholu – u myši došlo k potenciaci sedativních a hypnotických účinků, bezpečnostní profil byl zachován. Podání benzodiazepinů, L-dopy a dalších antiparkinsonických léčiv současně s *P. methysticum* může dojít ke vzniku interakcí /70/.

### *Piper nigrum (Piperaceae)*

Piperinové alkaloidy, aramidy a lignany byly izolovány z obou druhů pepře. Černý pepř obsahuje 95 % piperinu, ale také silici, která se liší svým složením (zejména obsahem bisabolenu, sabinenu a dalších). V bílém pepři se silice nachází ve velmi malém množství. Piperin je známý svými karminativními, antiastmatickými, antioxidačními, hepatoprotektivními vlastnostmi, snižuje hladinu cholesterolu. Experimenty prováděné na myších zaznamenaly interakci mezi piperinem a pentobarbitalem a fenobarbitalem. Piperin způsobil inhibici enzymů a výsledně došlo k prodloužení doby spánku vyvolané oběma léčivy. Zvýšený eliminační poločas ampicilinu a cefotaximu souvisí s vlivem piperinu na clearance obou léčiv. *In vitro* byl mírně inhibován transport cyklosporinu a digoxinu P-glykoproteinem, tyto výsledky však nelze bez dalších klinických studií zatím aplikovat do praxe. U králíků opozdil *P. nigrum* motilitu žaludku a došlo tak k retenci isoniazidu a snížené koncentraci v plazmě. Piperin výrazně zvýšil u zdravých subjektů AUC jedné dávky nevirapinu. Mechanismus účinku je nejasný, ovlivnění CYP3A4 se zdá nepravděpodobné. Piperin zvýšil u zdravých pacientů maximální hodnoty a AUC fenytoinu, protože byla zvýšena gastrointestinální absorpce a snížena eliminace. Tento vliv je méně patrný u dlouhodobě léčených pacientů. U šesti zdravých subjektů došlo následkem užití piperinu (20 mg denně po dobu 7 dní) ke zvýšené absorpci propranololu (40 mg) z GIT, ale přesný mechanismus účinku není znám. Zvýšení AUC rifampicinu u pacientů s pulmonální tuberkulózou vzniklo působením 50 mg piperinu extrahovaného

z *Piper nigrum*, ale nízké dávky Trikatu (směs zázvoru, pepře černého a pepřovníku dlouhého v poměru 1:1:1) dané léčivo neovlivnilo, mechanismus není objasněn. Piperin téměř zdvojnásobil po jedné dávce teofylinu jeho AUC, předpokládá se snížený metabolismus nebo clearance léčiva, nikoliv ovlivnění isoenzymu CYP1A2. Při studiích prováděných u myší byly sníženy hodnoty tyroidních hormonů – tyroxinu a trijodtyroninu a také koncentrace glukózy. Pokles byl srovnatelný s účinky propylthiouracilu, důvody antityroidního působení nejsou zřejmé. Inhibice byla zjištěna *in vitro* také při podání verapamilu s piperinem. Ovlivnění CYP2C není výrazné, je těžké tato data aplikovat do praxe, na příjem pepře do lidského organismu. Interakce s diklofenakem, indometacinem a oxyfenylbutazonem je podložena experimentálními údaji, očekává se zvýšená biodostupnost prvních dvou léčiv, ale v případě diklofenaku může potenciálně dojít k inkompatibilitě a k následné snížené absorpci. U oxyfenylbutazonu se zvyšuje absorpce a inhibuje se jaterní metabolismus /2/.

#### *Piscidia erythrina (Fabaceae)*

Kůra kořenů této rostliny má analgetické, spasmolytické a mírně sedativní účinky. Mezi obsahové látky se řadí komplex isoflavonů. Článek uvádí potenciální interakce, které mohou být vyvolány současným podáním silných analgetik (blíže nespecifikovaných), ačkoliv prozatím nebyly popsány žádné takové případy /70/.

#### *Pueraria montana (Fabaceae)*

Kořen této rostliny obsahuje jako hlavní složku puerarin (isoflavonoid) a celou řadu dalších derivátů a jejich glykosidů. Květy obsahují látky s estrogení aktivitou, které jsou využívány ke zmírnění menopauzálních symptomů a postmenopauzální osteoporózy. Zmírňuje také symptomy alkoholové intoxikace, užívá se při migrénách a hypertenzi. Experimentálně byla zjištěna interakce s methotrexátem, při níž odvar z kořene snížil eliminaci léčiva, zvýšil jeho AUC a vyvolal tak zvýšenou mortalitu subjektů – myší. Tato interakce může být způsobena kompeticí renální nebo biliární exkrece. Tyto údaje jsou omezené,

rizika pravděpodobně hrozí u pacientů, kteří užívají methotrexát ve vysokých dávkách a zároveň mají poškozené renální funkce. Díky obsahu látek s estrogením účinkem může dojít k navýšení účinků estrogenů či estrogeních antagonistů, nebo naopak. Ačkoliv bylo provedeno mnoho studií, klinické údaje jsou minimální a není jasné, zda *P. montana* ovlivňuje hormonální kontraceptiva či estrogení antagonisty, např. tamoxifen /2/.

#### *Rhamnus purshiana* (Rhamnaceae)

Kůra této rostliny je využívána jako laxativum. Obsahuje komplex antracenu - anthrony, aloiny, aloe-emodin nebo emodin. Krátkodobé užití u starší populace mělo u hospitalizovaných pacientů stejný účinek jako klystýr, používá se tedy při konstipaci. Interakční potenciál a zvýšení účinků antiarytmik je zaznamenán současně při dlouhodobém užívání tohoto laxativa. Při současném podávání léčiv, která jsou příčinou ztráty draslíku – digoxin, thiazidová diuretika a další (kortikosteroidy, kořen lékořice) se ztráty draslíku zvyšují /70/.

#### *Rheum palmatum* (Polygonaceae)

Kořen reveně obsahuje zejména antrachinonové glykosidy, dále taniny, pryskyřice, škrob a stopové množství silic. Oddenek i kořen jsou známy svými laxativními účinky, v nízkých dávkách se užívá při průjmech – kvůli obsahu taninů. V potravinářství slouží jako koření. Hlášený případ popisuje interakci s digoxinem. Jeho hodnoty a toxicita se objevily u pacienta užívající laxativní směs s obsahem reveně. Další interakce nebyly zjištěny. Očekávají se však interakce podobné jako u aloe nebo seny, a to z důvodu obsahu antraglykosidů /2/.

#### *Rhodiola rosea* (Crassulaceae)

Účinnými látkami kořene a stonku rozchodnice je komplex monoterpenů a fenylypropanových glykosidů, dále jsou zde přítomné flavonoidy, steroly ( $\beta$ -sitosterol), taniny a malé množství silice. Tato rostlina je považována za

adaptogen, užívá se ke zvládnutí stresu, zlepšení nálady a zmírnění deprese. Klinická účinnost zůstává zatím neprůkazná. Interakce s piperinem může snížit antidepressivní účinky rozchodnice, piperin totiž inhibuje CYP1A1 /2/.

Cílem provedené studie bylo zjistit, zda tato rostlina interaguje při současném podání s warfarinem a teofylinem. Farmakokinetika teofylinu ani warfarinu nebyla za daných podmínek změněna. Protože jsou tedy v tomto případě interakce zanedbatelné, je možné užít popisovanou rostlinu k terapii mírných nebo středně silných depresí /55/. Interakce s teofylinem a warfarinem je založena jen na experimentálních studiích a jedná se o klinicky nevýznamné reakce /2/.

#### *Rosmarinus officinalis (Lamiaceae)*

Tradičně se tato rostlina používá při dyspepsiích, bolestech hlavy, depresích spojených se stresem nebo kardiovaskulárních slabostech. Působí karminativně, spasmolyticky, antioxidačně, antimikrobiálně, hepatoprotektivně a stimuluje cirkulaci. Pacienti by se měli vyhnout současnému užívání s přípravky s obsahem železa. Výsledky studií totiž poukazují na sníženou absorpci nehemového železa u dobrovolnic, které užívaly extrakt *R.officinalis*. Interakce by mohla nabýt významu u anemických pacientů, u nichž je suplementace železem nezbytná /70/.

#### *Rubus idaeus (Rosaceae)*

Listy maliníku obsahují flavonoidy, gallotaniny a působí adstringentně, proti průjmům, využití nachází při léčbě stomatitid, tonsilitid. Maliník by se měl podávat odděleně od *p. o.* thiaminu, léčiv s obsahem alkaloidů a také potravinových doplňků obsahujících ionty kovů, potenciálně hrozí interakce těchto přípravků s taniny /70/.

### *Rumex crispus (Polygonaceae)*

Šťovík kadeřavý se v tradiční medicíně užívá k léčbě chronických kožních onemocnění, zvl. psoriázy, konstipace. Mírně laxativní, cholagogní a čistící účinky jsou způsobeny mj. obsahem antrachinonových glykosidů. Nadměrné dávky mohou vést k depleci draslíku, při doporučeném dávkování by k interakcím nemělo dojít. Teoreticky vzato, antrachinony mohou interagovat s léčivy, díky kterým dochází k depleci draslíku – thiazidová diuretika, kortikosteroidy, lékořice, dioxin, antiarytmika /70/.

### *Salix sp. (Salicaceae)*

Vrbová kůra má analgetické působení, a to u pacientů s bolestmi v kříži a s osteoartrózou, tradičně se využívá při bolestech svalů, artróze, dně. Při těchto potížích se využívá protizánětlivých, analgetických, antirevmatických a antipyretických vlastností *S. alba*. Kůra obsahuje fenolické glykosidy, flavovoidy a taniny, může mírně potenciovat účinky antikoagulancií, včetně warfarinu. Klinická studie odhalila velmi mírné, ale přitom významné protisrážlivé působení extraktu vrbové kůry (240 mg salicinu denně po dobu 4 týdnů). Podle doporučení by neměla být vrbová kůra podávána současně se silnými analgetiky /70/.

### *Salvia miltiorrhiza (Lamiaceae)*

Sušené kořeny této rostliny se v čínské medicíně užívají k terapii kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění, zejména anginy pectoris, hyperlipidémie a akutního infarktu myokardu, ale také palpitací, hypertenze, trombózy a menstruačních potíží. Rostlinné přípravky jsou standardizované podle obsahu diterpenických chinonů (tanshinony), mezi další obsahové látky patří deriváty mastných kyselin a dusíkaté sloučeniny. Interakce s alkoholem vychází z experimentálních údajů. Extrakt tohoto druhu šalvěje inhiboval u myši absorpci *p. o.* podaného alkoholu. Interakce s digoxinem byla zjištěna *in vitro* (je při ní inhibován transport léčiva P-glykoproteinem). *In vitro* studie také prokázaly možnost zvýšení koncentrace volných salicylátů. Mechanismus spočívá ve



vytěsnění léčiva z vazby na albumin. Hlášené případy popisují zvýšený účinek warfarinu s následným krvácením. Mechanismus spočívá v aditivním účinku tohoto druhu šalvěže s antikoagulačními vlastnostmi warfarinu. Přitom nedochází k inhibici CYP2C9, isoenzymu odpovědného za metabolismus warfarinu /2/.

Další studie srovnávala farmakokinetické parametry midazolamu před a po podání tablet s obsahem *S. miltiorrhiza*. Výsledky ukázaly, že podání tohoto rostlinného léčiva vede k indukci CYP3A4. Proto by jeho užívání mělo být podáváno s opatrností zejména u léčiv metabolizovaných právě CYP3A4 /74/. Naproti tomu při testování rostliny *Hoodia gordonii* bylo zjištěno, že výrazně inhibuje CYP3A4. Díky vysokému interakčnímu potenciálu by mohlo dojít k nežádoucím interakcím, a to při současném podání této rostliny s léčivými či látkami rostlinného původu /75/.

#### *Salvia officinalis (Lamiaceae)*

Pití šalvějového čaje po dobu 14 dní zlepšilo antioxidační funkci jater u myši a potkanů a také bylo zjištěno ovlivnění aktivity glutathion-S-transferázy. Šalvěj měla v testech provedených na myších (obě pohlaví) mít potenciálně protektivní vliv na játra, bránit vzniku hepatotoxicity a tvorbě volných radikálů. Při vystavení probandů CCl<sub>4</sub> byl tento předpoklad vyvrácen, *S. officinalis* zvýšila poškození jater, hodnoty jaterní transaminázy a S-peroxidázy byly také výrazně zvýšeny, došlo k vzestupu CYP2E1. Ačkoli nemá šalvěj sama o sobě toxický vliv, může způsobit interakce se současně podanými léčivými a ohrozit tak bezpečnost terapie /56/.

#### *Sambucus nigra (Caprifoliaceae)*

Květy bezu obsahují triterpeny, flavonoidy – rutin, kvercetin, kaempferol aj. V plodech se nachází antokyany a vitamíny, nezralé plody jsou toxické. Bezovým extraktem jsou léčena nachlazení a chřipka. *In vitro* studie dokazují, že plody *S. nigra* mají antidiabetické, antivirové a imunomodulační vlastnosti, ovlivňují produkci cytosinů a aktivují fagocyty. Interakce mezi extraktem

bezových květů a antidiabetiky je založena na experimentálních studiích. Sekrece inzulínu je ovlivněna stejně jako po podání derivátů sulfonylurey, ale při podání inzulínu nebyl zjištěn aditivní vliv. Po podání vodného extraktu *S. nigra* myším došlo ke snížení analgetického efektu morfinu, 90 minut po užití, mechanismus účinku není známý. Při užití s fenobarbitalem se u myší zkrátila doba usnutí a zvýšila doba spánku, zatím nelze říci, zda tato interakce probíhá i v lidském organismu /2/.

#### *Serenoa repens (Arecaceae)*

V plodech této rostliny je obsaženo 25 % mastných kyselin, dále steroly, karotenoidy, polysacharidy a flavonoidy. Užití nachází v terapii benigní hyperplazie prostaty, má diuretické, sedativní a antiseptické vlastnosti. *Curbitin* (přípravek s obsahem *S. repens*, *Cucurbita sp.* a vitamínu E) zvýšil hodnoty INR u pacienta užívajícího warfarin, *S. repens* totiž inhibuje CYP2C9, isoenzym odpovědný za metabolismus warfarinu. Hodnoty INR byly však zvýšeny také u pacienta, který antikoagulantia neužíval. Bylo pozorováno krvácení též během operace. Žádné farmakokinetické interakce nebyly zjištěny při studiích s alprazolamem a midazolamem, kofeinem, chlorzoxazonem, dextromethorphanem /2/.

#### *Shenmai injection*

Tento rostlinný přípravek je široce využíván k léčbě koronární aterosklerotické kardiomyopatie a virové myokarditidy. Účelem provedené studie bylo zjistit vliv tohoto preparátu na metabolismus midazolamu. Výsledky prokázaly zjevnou inhibici 4-hydroxylace midazolamu a zároveň aktivaci 1-hydroxylaci v lidských a myších jaterních mikrosomech. Tato aktivace vyplývá z přítomnosti částic rozpustných v tucích /64/.

### *Shoseiryuto*

Tato směs osmi rostlinných složek obsahuje mj. i *Ephedra sinica*, používá se k léčbě astmatu a alergické rhinitidy v asijských zemích již po mnoho staletí. Na zdravých dobrovolnících byla provedena studie, aby se odhalily potenciální interakce a ovlivnění CYP2D6. Aktivita enzymů byla stejná před i po podání výše zmíněné rostlinné směsi v doporučených dávkách. Ovlivnění CYP2D6 zůstává tedy nevyřešeno. Je tedy nepravděpodobně, že by směs Shoseiryuto byla příčinou farmakokinetických interakcí při současném podání s léčivými primárně závislými na CYP1A2, CYP2D6, CYP3A /61/.

### *Schisandra chinensis (Schisandraceae)*

Tato rostlina je často používána v čínské medicíně jako tonikum a hepatoprotektivum, dále má hypotenzivní, imunomodulační, expektorační a sedativní účinky. Proto se využívá k terapii astmatu, zánětlivých kožních potíží nebo nespavosti. Obsahuje lignany, silice, je součástí směsi Shoseiryuto. Interakce s nifedipinem se zakládá na experimentálních zjištěních. *In vitro* došlo k inhibici CYP3A4, ale u myši nebyly hodnoty nifedipinu změněny. *S.chinensis* zvýšila hodnoty tacrolimu a také jeho nežádoucí účinky. Autoři spekulují o možnosti inhibice P-glykoproteinu a zvýšenou absorpci léčiva anebo o inhibici CYP3A4. U myši došlo ke snížení AUC warfarinu, zvýšení jeho clearance a zkrácení eliminačního poločasu. Možným důvodem je zvýšený metabolismus warfarinu, resp. indukce CYP2C9 /2/.

Podle aktuálních údajů nejsou u této rostliny požadována jakákoliv opatření týkající se upozornění na možné interakce, ačkoliv *S.chinensis* může zrychlit clearance některých léčiv, a to ovlivněním jaterního metabolismu (fáze I/II) /70/.

### *Schisandra lignans (Schisandraceae)*

Extrakt této rostliny byl zkoumán v rámci krátkodobé a dlouhodobé léčby a byl hodnocen jeho vliv na hepatální a intestinální CYP3A. Testy potvrdily

inhibiční efekt, po jednotlivé dávce byly zjištěny vyšší hodnoty C-max a AUC midazolamu p. o., zatímco po i. v. podání nedošlo k výrazným změnám. Inhibice byla potvrzena také *in vivo*. Dlouhodobá terapie ovlivnila CYP3A a podpořila clearance *in vivo*. Zde se projevil indukční efekt na CYP3A, více na intestinální než hepatální /57/.

#### *Schisandra sphenanthera (Schisandraceae)*

Tato rostlina se často používá v Číně v kombinaci s tacrolimem u pacientů po transplantaci ledvin nebo jater. Z provedené studie vyplývá, že tato rostlina může zvýšit orální biodostupnost tacrolimu /58/. Výskyt nežádoucích účinků tohoto léčiva (průjem, třes) se naopak u všech testovaných pacientů snížil /73/.

#### *Silybum marianum (Asteraceae)*

Sylimarin je komplex získaný z ostropestřce mariánského a je po staletí užíván k léčbě jaterních onemocnění a jeho hepatoprotektivní účinky jsou známy též stovky let. Skládá se ze směsi flavolignanů a flavonoidů, mezi něž patří silibinin (silybin A a silybin B), silychristin A a B, silydianin a další fenolické sloučeniny. Farmakokinetiku silibininu charakterizuje rychlá absorpce a eliminace, prochází fází metabolismu I a II (zejm. konjugační reakce) a silibinin je primárně vylučován do žluče a moči. Sylimarín má dobrý bezpečnostní profil, zatím známé málo informací o jeho potenciálních interakcích s léčivými, do určité míry ovlivňuje farmakokinetiku některých léčiv *in vivo* – snižuje aktivitu P450, UDP-glucuronosyltransferázy a P-glykoproteiny. Zdravotníci by měli varovat pacienty před možnými riziky současného podání silymarinu s konvenčními léčivými /60/.

Opakované dávky silymarinu a jeho hlavní složky silibininu ovlivňují farmakokinetiku antidepressivního léčiva trazodonu. Extrémně vysoké dávky snižují jeho AUC a  $t_{1/2}$ , ale v případě normálních denních dávek nedochází

k ovlivnění farmakokinetiky a je zajištěna bezpečnost užívání obou popsaných látek /59/.

V USA patří ostropestřec k nejčastěji prodávaným rostlinným preparátům, je užíván zejména při léčbě hepatitidy a cirhózy. Při současném užití s jinými léčivými se mohou vyskytnout nežádoucí klinicky závažné interakce. Klinická závažnost interakcí závisí na mnoha faktorech, např. obsahu silymarinu, dávkování, léčivu, přípravcích se zvýšenou disolucí nebo biodostupností. Silymarin je podáván většinou dlouhodobě, proto by měly být provedeny dlouhodobé studie, aby byl objasněn vliv silymarinu na metabolismus daných léčiv. Pozornost by měla být věnována léčivům, která jsou metabolizována CYP3A4 a CYP2C9. Jedná se tak např. o:

→nifedipin (ačkoli při podání 280 mg silibininu nebyl zaznamenán vliv na metabolismus 10 mg nifedipinu)

→ irinotecan (též došlo k nevýrazným změnám C-max)

→metranidazol (silymarin zvýšil clearance metronidazolu i jeho metabolitu hydroxymetronidazolu, snížil eliminační poločas, C-max a AUC)

→indinavir (ačkoli silymarin neovlivnil farmakokinetiku indinaviru u zdravých subjektů, není vyloučeno, že neovlivňuje farmakokinetiku při zvýšeném dávkování)

→pyrazinamid (silibinin má výrazný vliv na distribuci pyrazinové kyseliny, jejímž proléčivem je pyrazinamid)

→digoxin (ostropestřec výrazně nezměnil parametry digoxinu)

→rosuvastatin (*in vivo* studii nedošlo při současném podání silymarinu v doporučených dávkách a rosuvastatinu k žádným interakcím)

→ranitidin (při podání se silymarinem nebyly u zdravých subjektů - mužů - zaznamenány žádné změny C-max ani AUC) /60/.

Podle dalších studií nemá ostropestřec vliv na farmakokinetiku midazolamu (substrát CYP3A4), kofeinu (metabolizovaný CYP1A2),

chlorzoxazonu (substrát CYP2E1), pravděpodobně ani ritonaviru, tudíž se opět potvrzuje, že neovlivňuje isoenzym CYP3A4) /2/.

#### *Sophora flavescens (Fabaceae)*

Tato rostlina je používána jako antipyretikum a analgetikum. Její účinky na P450 byly zkoumány na myších. Výsledky ukázaly, že CYP1A má nižší indukční odpověď. Při vyšších dávkách by mohlo dojít k indukci CYP2A, CYP2B, CYP3A /62/.

#### *Tabebuia avellanedae (Bignoniaceae)*

Účinnými látkami této rostliny jsou naftochinony, nacházejí se ve vnitřní kůře a nejvýznamnějším z nich je lapachol, deoxylapachol,  $\alpha$ - a  $\beta$ -lapachon aj. Dále jsou zde obsaženy flavonoidy, kumariny a další. K farmakologickým účinkům lapacha také přispívají iridoidní glykosidy, lignany, fenolické glykosidy a silice. Lapacho se užívá v tradiční medicíně a léčbě infekčních chorob bakteriálního, mykotického nebo virového původu, podporuje imunitní systém a působí protizánětlivě. Experimentálně byl potvrzen význam při terapii proti rakovině. Ve vysokých dávkách je lapacho toxické, může působit antikoagulačně a teoreticky se může projevit aditivní efekt při současném podání s konvenčními antikoagulancii. Žádné interakce nejsou nahlášeny, ale lapachol byl stažen z klinických studií právě z důvodu nežádoucích antikoagulačních účinků. Při studiích s jaterními mikrosomy myší bylo zjištěno, že lapachol má *in vitro* podobné účinky jako warfarin, resp. je potenciálním inhibitorem vitamin K-epoxidreduktázy /2/.

#### *Tanacetum parthenium (Asteraceae)*

Listy a vzdušné části řimbaby obsahují seskviterpenické laktony, zejména parthenolid, jeho estery a deriváty, dále jsou zde přítomné silice. *T. parthenium* se profylakticky používá k léčbě migrén a tenzních bolestí hlavy, má protisrážlivé,

protizánětlivé a protirevmatické působení, je také příčinou alergií a cytotoxických reakcí. Doporučuje se opatrnost a možnost interakcí s antikoagulancii z důvodu zvýšeného rizika krvácení. Řimbaba inhibuje *in vitro* shlukování destiček a teoreticky může mít aditivní působení s konvenčními léčivy tohoto charakteru /2/.

#### *Taraxacum officinale (Asteraceae)*

Kořen smetánky lékařské má diuretické, laxativní, protizánětlivé a choleretické vlastnosti, mj. je také může snižovat hladinu glukózy v krvi. Obsahuje seskviterpenické laktony, kumariny, flavonoidy, fytosteroly, triterpeny, karotenoidy a vitamín A. Na základě experimentálních studií byla zaznamenána interakce s ciprofloxacinem, C-max tohoto léčiva byla snížena, eliminační poločas byl prodloužen, ale absorpce nebyla ovlivněna /2/.

Podle dosavadních informací není třeba obezřetnosti při podávání přípravků s obsahem *T. officinale*. Experimenty ukázaly, že extrakt z této rostliny snižuje CYP2E a CYP1A2 a výrazně zvyšuje aktivitu detoxifikačního enzymu UDP-glukuronosyltransferázy. Z těchto zjištění vyplývá, že šance na škodlivé jaterní působení klesají, ale teoreticky se může zvýšit poločas některých léčiv /70/.

#### *Terminalia arjuna (Combretaceae)*

Ažurvédská medicína vyžívá kůru stonků této rostliny při terapii kardiovaskulárních onemocnění, srdečního selhání, hypertenze a hypercholesterolemie. Mezi významné obsahové látky patří triterpenoidy a flavonoidy. Při dlouhodobém hodnocení se u pacientů průkazně zlepšily kardiovaskulární potíže a jejich symptomy, a to při současném podání výše zmíněné drogy v kombinaci s konvenční terapií (digoxin, furosemid, spironolakton, vazodilatancia, ACE inhibitory, nifedipin, nitráty). Interakce s léčivy štítné žlázy je založena na experimentálních důkazech, resp. lékopisná droga inhibuje tyroidní funkce, účinek je podobný propylthiouracilu /2/.

### *Theobroma cacao* (Sterculiaceae)

Upražená a rozemletá semena kakaovníku obecného jsou zdrojem kakaového prášku a kakaového másla používaného v potravinářství, nejen při výrobě čokolád. Léčebné užití je zajištěno díky stimulačním a diuretickým vlastnostem xantinových derivátů (teobromin, kofein a další). Kakaové máslo má emolientní efekt a ve farmacii je pomocnou látkou. Uvažuje se o tom, že vysoký obsah flavonoidů by mohl pozitivně ovlivnit i kardiovaskulární systém. Při experimentálních studiích na zvířatech bylo zjištěno, že extrakt kakaa s vysokým obsahem prokyanidinů pozitivně ovlivňuje hladinu glukózy v krvi. U skupiny pacientů s neléčenou esenciální hypertenzí se po podání hořké, nikoliv u bílé, čokolády zlepšila inzulinová odpověď. Podle těchto údajů lze předpokládat, že konzumace kakaových přípravků by neměla činit potíže diabetikům, resp. interferovat s hladinou glukózy v krvi. Hořká čokoláda může také snížit vysoký krevní tlak u hypertenzních pacientů, ale obsah kofeinu může zapříčinit opačný efekt. Příjem potravy by přitom neměl mít vliv na absorpci flavonolů z kakaa. *T. cacao* inhibuje absorpci železa, o něco méně než černý čaj /2/.

### *Tilia cordata* (Tiliaceae)

Květy lípy obsahují flavonoidy, fenolické kyseliny a silice. Působí spasmolyticky, na periférii vasodilatačně, mírně sedativně, diaforeticky. Tradiční užití v západní medicíně nachází v léčbě potíží horních cest dýchacích, nervozitě, bolesti hlavy, hypertenzi. *T. cordata* může snížit absorpci železa. Klinické studie prováděné na dobrovolnících ukázaly, že inhibice absorpce železa byla závislá na dávce a na obsahu polyfenolů. V porovnání s černým čajem byla v tomto případě inhibice mnohem vyšší. Opatrnosti je třeba zejména u anemických pacientů /70/.

### *Trifolium pratense* (Fabaceae)

V květech jetele lučního jsou obsaženy zejména isoflavony, také i kumariny. Tradiční užití *T. pratense* spočívá v léčbě kožních ekzémů a psoriázy, častěji se užívá u žen v menopauze, protože snižuje menopauzální symptomy,



dále mírní bolesti prsou, premenstruační syndrom a užívá se k prevenci rakoviny. Interakce s koagulancii se zakládá jen na prognózách, důvodem je obsah kumarinů. Žádné případy hemoragických případů nebyly evidovány, možná díky nízkému obsahu kumarinů. Jsou zaznamenány úmrtí zvířat, ale z důvodu mykotoxinů obsažených v jeteli, který byl napaden plísněmi /2/.

#### *Trigonella foenum-graecum (Fabaceae)*

Pískavice řecké seno se skládá z proteinů, slizů, flavonoidů, saponinů, kumarinů a vitamínů. Užívá se ke stimulaci chuti a digestivních potíží, je to také expektorans, topicky k terapii ran a vředů. Během jedné studie s touto rostlinou bylo zjištěno, že saponiny mají mírné antidiabetické působení při současném podání derivátů sulfonylurey /2/.

Podání této rostliny může snížit absorpci železa. V kombinaci s *Peumus boldus* může dojít k vzestupu INR, taktéž i samotná pískavice může interagovat s warfarinem /70/.

#### *Uncaria tomentosa / quaianensis (Rubiaceae)*

V kůře této rostliny (tzv. kočičího drápu) jsou obsaženy indolové alkaloidy. Kořeny, kůra a listy se užívají k léčbě žaludečních vředů, artritidy, kapavky, úplavice, *herpes zoster*, *herpes simplex*, HIV a také jaké kontraceptivum. Preklinické studie prokázaly, že tato rostlina má antivirotické, antirevmatické, imunostimulační, antitumorózní, protizánětlivé, a hypotenzní účinky /2/.

Interakce s antihypertenzivy je založena jen na experimentálních údajích. Hypotenzní účinek byl závislý na dávce, došlo ke snížení systolického i diastolického tlaku. Tento efekt je způsoben vazodilatací a přechodnou redukcí srdečních stahů. Z tohoto důvodu se předpokládá aditivní snížení krevního tlaku při současném podání s antihypertenzivy. Kočičí dráp může zvýšit riziko krvácení v kombinaci s protisrážlivými léčivými. Mechanismus spočívá v potlačení uvolnění arachidonové kyseliny /2/.

Výrobci standardizovaných oxindolových alkaloidů varují před užíváním společně s imunosupresivy, pasivními vakcínami, které obsahují zvířecí séra, dále platí varování pro *i. v.* hyperimmunoglobulinovou terapii nebo pro kryoprecipitáty z lidské plazmy (u hemofiliků). Extrakt a tinktura z kočičího drápu *in vitro* inhibuje CYP3A4. V tuto chvíli nelze říci, zda dochází k ovlivnění metabolismu léčiv /70/.

#### *Vaccinium macrocarpon (Ericaceae)*

Brusinky a jejich extrakt se používá k prevenci a léčbě infekcí močových cest, jsou také používány k léčbě krevních a digestivních poruch. Brusinky jsou součástí mnohých potravin a nápojů. K obsahovým látkám patří antokyany, proantokyanidiny (zejm. epikatechinové oligomery) a organické kyseliny včetně kyseliny jablečné, citronové, chinové a benzoové. U některých brusinkových preparátů byl zjištěn obsah kyseliny salicylové a následně detekován v moči a plazmě. Občasná konzumace přípravků s obsahem brusinek neovlivňuje biodostupnost cyklosporinu. Vliv pravidelného každodenního užívání nebyl zkoumán. Rovněž není pravděpodobně ovlivněna farmakokinetika flurbiprofenu a dalších substrátů metabolizovaných pomocí CYP2C9, midazolamu a léčiv – substrátů CYP3A4 (např. nifedipinu), ačkoliv brusinky mohou mírně inhibovat CYP3A4. Tento vliv byl zjištěn *in vitro* v testech prováděných na myších. Interakce neprobíhají podle dosavadních informací ani na CYP1A2, není tak ovlivněna farmakokinetika tizanidinu. Hlášené případy poukazují na zvýšené hodnoty INR při užívání warfarinu a brusinkových preparátů. Avšak podle čtyř kontrolovaných studií nebyl antikoagulační efekt ani farmakokinetika warfarinu pozměněny, případné změny byly zanedbatelné /2/.

Další záznam popisuje případ fatálního interního krvácení u staršího muže, který po dobu dvou týdnů užíval brusinkovou šťávu. Současně užíval i warfarin a jeho dávky v této době nebyly změněny. Autoři tak poukazují na přírodní látky, např. flavonoidy, vyskytující se v ovocných šťávách, které mohou zvýšit účinky warfarinu kompetováním enzymů, které za běžných okolností inaktivují warfarin /63/.

Klinické studie prokázaly, že u starších zdravých dobrovolníků došlo při užívání brusinkové šťávy ke zlepšení absorpce vitamínu B<sub>12</sub>. U subjektů, které současně ještě užívaly omeprazol (způsobuje malabsorpci B<sub>12</sub>), byla také absorpce zvýšena. V další studii nebyl zjištěn vliv brusinkové šťávy na účinnost methenaminu. Vzestup acidity moči u pacientů s močovými infekcemi (vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa*) zvýšil účinnost podaného antibiotika novobiocinu (současně podaného s brusinkovou šťávou). Okyselení moči se používá ke zvýšení exkrece fencyklidinu u narkomanů /70/.

#### *Vaccinium myrtillus (Ericaceae)*

Hlavními složkami borůvkových plodů jsou antokyany, flavonoidy a taniny. Působí vasoprotektivně, antiedematically, antioxidačně, protizánětlivě. Terapeutické využití nachází v terapii žilní nedostatečnosti dolních končetin, prospěšné jsou borůvky při řešení očních problémů a vaskulárních retinopatií. Tradičně se *V. myrtillus* užívá při průjmech, kurdějích a urinárních potížích. Potenciální interakce by mohly vzniknout při podání velkých dávek warfarinu a protisrážlivých léčiv. V klinické studii způsobily antokyaniny (dávky větší než 100 mg denně) u dobrovolníků inhibici destiček. Varování proto platí zejména u pacientů léčených warfarinem a těch, co trpí hemoragiemi /70/.

#### *Valeriana officinalis (Valerianaceae)*

V kořenech a oddencích kozlíku je velké množství látek, jejichž obsah se liší v závislosti na zdroji rostlinného materiálu, způsobu zpracování a uchování. Mezi hlavní složky patří valepotriáty, které podléhají rozkladu, z dalších lze uvést volné aminokyseliny – např. GABA, flavonoidy, hesperidin, pyridinové alkaloidy nebo steroly (β-sitosterol). Užití nachází kozlík při stresu a nespavosti. Již dlouho jsou známy jeho hypnotické, sedativní, karminativní a antihypertenzivní účinky, může se vázat na GABA nebo modulovat ji či jiné neurotransmitterové receptory. Navzdory mnoha studiím však nebyly tyto vlastnosti přesvědčivě prokázány. Jedná se o rostlinu bezpečnou, ale ne vždy účinnou. Záleží na chemickém složení a je možné, že terapeuticky účinné jsou jen některé preparáty. Efektivitu kozlíku

lze zvýšit kombinací s dalšími rostlinami, ačkoli klinické důkazy zatím neexistují. Interakce s alkoholem je zaznamenána díky experimentálním výzkumům, při kterých bylo zjištěno aditivní působení na CNS – prodloužila se doba spánku, ale naproti tomu vliv alkoholu na motorickou aktivitu byl antagonizován. V jiné studii prováděné na myších zvýšil kozlík v kombinaci s pentobarbitalem dobu spánku, reakce byla závislá na dávce. *V. officinalis* nepůsobí klinicky významné změny ve farmakokinetice kofeinu, ale jeho stimulační vliv může omezit hypnotické působení kozlíku. Aditivní sedativní účinky zaznamenali experti u pacientů, kterým byl podáván kozlík současně s chlorzoxazonem, ale farmakokinetika léčiva nebyla klinicky významná. Stejně tak nebyly ovlivněny ani hodnoty dextromethorphanu /2/.

U pacienta, který užíval *V. officinalis* v kombinaci s *Passiflora incarnata* současně s lorazepamem, se následně vyskytl třes rukou, závratě, bušení srdce a svalová únava. Tyto symptomy byly identifikovány jako synergický nebo aditivní efekt rostlinného preparátu s užívaným léčivem. Účinná látka kozlíku nebo mučenky mohly zvýšit inhibiční vliv benzodiazepinů ovlivňujících GABA-receptory, mající za následek výše zmíněné nežádoucí účinky /67/. Podle jiných údajů není ovlivněna farmakokinetika benzodiazepinů, resp. alprazolamu a midazolamu. *In vitro* totiž téměř nedochází ke změně CYP3A4, který je cestou metabolismu těchto léčiv /2/.

Návrhy, které spekulovaly o potenciálních interakcích s antiepileptiky, nebyly potvrzeny. Potenciace anestetik a sedativ se zdá být také nepravděpodobná. Krátké akutní delirium se projevilo u ženy, která užívala loperamid a zároveň *H. perforatum* a *V. officinalis*. Další případ popisuje alkoholičku (51 let), u které došlo k interakci alkoholu s *V. officinalis* a *G. biloba*, přičemž žena dávku alkoholu před incidencí bezvědomí a psychózy zvýšila /70/.

#### *Viburnum prunifolium* (Caprifoliaceae)

Mezi obsahové složky této rostliny patří flavonoidy, iridoidní glykosidy, triterpeny a kumariny (skopoletin). V západní medicíně se tradičně používá při dysmenoreách, porodních bolestech, astmatu, protože působí

bronchospasmolyticky, antiastmaticky, hypotenzivně, adstringentně a na dělohu má sedativní účinky. Podle dosavadních údajů není třeba opatrnosti z důvodu potenciálních interakcí, ale existují tvrzení, že skopoletin může zesílit účinky antikoagulačních látek nebo zapříčinit hemoragie. *In vivo* nejsou evidovány žádné takové případy /70/.

#### *Vitex agnus-castus (Lamiaceae)*

Tradiční užití sušených plodů této rostliny se zaměřuje na menstruační potíže vyplývající z deficiencie žlutého tělíska, dále amenoreu, symptomy premenstruačního syndromu. Užívá se také ke zmírnění menopauzálních symptomů a k podpoření laktace, u mužů potlačuje libido a léčí akné. Rostlina obsahuje flavonoid casticin, někdy také iridoid agnusid a diterpenoidy /2/.

Ačkoliv nebyly zaznamenány žádné interakce, tento rostlinný druh je schopný antagonizovat dopamin a může tak interagovat s léčivými, která jsou agonisty nebo antagonisty dopaminu. Zatím není objasněno, zda estrogenní složky mají aditivní či antagonistické působení na estrogény nebo jejich antagonisty (např. tamoxifen). Nejsou známy ani žádné interakce s opioidními analgetiky, ač se již zmíněná rostlina váže na opioidní receptory /2/.

Autoři citovaného zdroje uvádějí antagonistické působení jen s antagonisty dopaminových receptorů, ačkoli klinicky nebyly tyto vlivy zkoumány. Závěry průzkumu provedeného ve Velké Británii nepopisují žádné interakce drmků berného s léčivými, přičemž je většina respondentů uvedlo, že taková kombinace nebyla předepsána /70/.

#### *Vitis vinifera (Vitaceae)*

Vinná réva obsahuje flavonoidy, kyselinu gallovou, katechin, epikatechin, resveratrol – polyfenolický derivát stilbenu, tokoferoly a tokotrienoly. Extrakt z révy působí antioxidačně, mj. jako prevence degenerativních onemocnění a pro potvrzení těchto vlastností *in vitro* existují klinické studie. Potenciální interakce může vzniknout současným podáním vinné révy a kyseliny askorbové a projevuje

se zvýšením systolického i diastolického tlaku, ačkoli samotný vitamín C systolický tlak snižuje a réva nemá na krevní tlak žádný vliv. Mechanismus není známý, tento trend popisuje pouze jediná studie. Interakce vinné révy s midazolem dokládají jen experimentální pokusy na myších. Po týdenní léčbě zvýšila vinná réva eliminaci midazolamu a snížila eliminační poločas, ale AUC nebyla změněna. Důvodem je mírná indukce CYP3A4. Experimentální údaje hovoří o interakci resveratrolu s antikoagulancii, kdy bylo omezeno shlukování destiček jako odpověď na podání kolagenu a adrenalinu u pacientů užívajících aspirin. Vliv na metabolismus diklofenaku *in vitro* nebyl zjištěn, ale metabolismus mefenytoinu a také paklitaxelu byl mírně inhibován /2/.

#### *Withania somnifera (Solanaceae)*

Tato rostlina byla původně využívána v ajurvedské medicíně mj. jako imunomodulans, působí sedativně a protizánětlivě, má širokospektré využití, mj. při léčbě hypercholesterolemie. Hlavní obsahovou složkou kořenů jsou steroidní laktony, fytoosteroly, alkaloidy a další /2/.

Existuje několik údajů o tom, že *W. somnifera* snižuje hladinu glukózy v krvi. Tento účinek může působit stejně jako konvenční antidiabetika. Hodnoty digoxinu mohou být při současném podání tohoto rostlinného preparátu falešně zvýšeny. Nedochozí však k interferenci *in vitro* s karbamazepinem, gentamycinem, paracetamolem, fenytoinem, fenobarbitalem, prokainamidem, salicyláty, teofylinem, tobramycinem ani valproátem. Hodnoty hormonů štítné žlázy mohou být zvýšeny, pacienti užívajících levothyroxin (nebo jiné tyroidní hormony) by měli být upozorněni na možné riziko užití *W. somnifera* /2/.

Extrakt této rostliny může zvýšit účinek benzodiazepinů, resp. zvyšuje *in vitro* vazbu benzodiazepinu na GABA<sub>A</sub> receptor. Tato interakce je v současné době spekulativní, stejně jako její bezpečnostní profil. U myší došlo po orálním podání dávky 100 mg/kg ke snížení terapeutické dávky benzodiazepinů a zároveň bylo zajištěno protektivní působení proti epilepsii /70/.

### *Zingiber officinale (Ziniberaceae)*

Oddenek zázvoru má účinky imunomodulační, anti-tumorgenní, protizánětlivé, antiapoptotické, antihyperglykemické, antilipidemické a antiemetické. Zázvor je silný antioxidant, omezuje tvorbu volných radikálů a také jí předchází. Je považován za bezpečné rostlinné léčivo s několika nevýznamnými nežádoucími účinky. Výrazně podporuje snižování lipidů, tělesné váhy, hyperglykémie a hyperinsulinémie, krevního tlaku. Zázvorový extrakt působí cholinergně, agonisticky na post-synaptické M3 receptory, má inhibiční vliv na pre-synaptické muskarinové autoreceptory. Antiemetický efekt vzniká následkem ovlivnění 5-hydroxytryptaminu /65/.

*Z. officinale* neinteraguje s warfarinem u myší ani u lidí, neovlivňuje ani koagulaci, ani kinetiku a dynamiku warfarinu. Při studii provedené na Taiwanu bylo zjištěno, že agregace destiček indukovaná kolagenem, ADP a epinefrinem byla vyšší u hypertoniků v porovnání se zdravými jedinci. Buď aspirin, nebo nifedipin mohl zapříčinit opačný efekt – zabránění agregace destiček u zdravých i hypertoniků. Z těchto výsledků vyplývá synergické působení zázvoru a nifedipinu. V prevenci kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací se proto doporučuje užívání 1 g zázvoru v kombinaci s 10 mg nifedipinu denně /65/.

Dva hlášené případy popisují zvýšené hodnoty INR u pacientů užívajících warfarin a phenprocoumonu současně se zázvorem. Prospektivní longitudinální studie také hovoří o zvýšeném riziku krvácení u pacientů užívající tuto kombinaci preparátů /2/.

Podle výsledků další provedené studie neexistuje rozdíl mezi podáním 2 g sušeného zázvoru a placebem v působení na agregaci destiček, protrombinový čas, nebyl zjištěn vliv ani na tromboxansynthetázu. Zázvor prokázal u myší vysoce významnou ochranu před podrážděním žaludku při užití NSAID. Tento fakt vysvětluje antiemetické působení zázvoru i při užití jiných léčiv, pravděpodobně primárně ovlivňuje žaludeční mukózu, čili nepůsobí systémově. Autoři této studie zde uvádějí názor, že zázvor v kombinaci s dalšími druhy koření může zvýšit účinky léčiv. Mechanismus spočívá ve zvýšené absorpci léčiv z GIT nebo po samotné absorpci může zázvor daná léčiva chránit před průchodem játry /70/.

## Interakce jednotlivých skupin (podle strukturního uspořádání)

### *Flavonoidy*

Flavonoidy jsou deriváty fenylochromanu. Vyskytují se jen v rostlinné říši, a to nejčastěji jako flavany, řidčeji isoflavany. Pro všestranné působení na organismus jsou flavonoidy často nazývány bioflavonoidy, v rostlinách se vyskytují většinou glykosidicky vázané, rozpuštěné v buněčné šťávě vakuoly. Terapeutické využití flavonoidů je založeno na jejich schopnosti normalizovat permeabilitu kapilár, odstraňovat jejich lomivost, působit antihemoragicky a antiedematózně. Jsou inhibitory hyaluronidázy, brání šíření mikrobiálních toxinů tkáněmi. Některé působí diureticky, rozšiřují cévy, snižují krevní tlak.

Interakce s kvercetinem je založena na experimentálních studiích *in vitro*. Kvercetin může mírně zvyšovat absorpci acykloviru inhibičním působením na P-glykoprotein, nejedná se však o klinicky významnou reakci. V randomizované studii se následkem měsíčního podávání flavonolů snížila agregace destiček v porovnání s placebem. Podobné výsledky ukazují studie s kvercetinem obsaženým v cibuli (220 g). Aditivní trend s účinky aspirinu potvrzuje jednodávková studie u zdravých jedinců. Tím se vysvětluje důvod, proč epidemiologické studie naznačují, že flavonoidy snižují rizika kardiovaskulárních onemocnění. Nelze ale podcenit riziko krvácení při současném podání antikoagulancií. Mandarinkový džus svými flavonoidy neovlivňuje metabolismus midazolamu, kdežto grapefruitový džus hladiny benzodiazepinů zvyšuje, ale neovlivňuje farmakokinetiku kofeinu. Citrusové bioflavonoidy nepůsobí na kalciové blokátory. Už jedna dávka kvercetinu zvýšila AUC cyklosporinu při testech na zvířatech, důvodem byl vliv na P-glykoprotein. Při dlouhodobém podávání došlo ke snížení jeho nefrotoxicity. Předpokládá se, že kvercetin zvyšuje inhibici intestinálního P-glykoproteinu perorálně podávaný digoxin. Kaempferol i naringenin *in vitro* jsou potenciálními inhibitory esteráz, které hydrolyzují mj. enalapril. Flavonoidy mohou inhibovat P-glykoprotein nebo P-450, proto zvyšují absorpci etoposidu, který je jeho substrátem. Další *in vitro* studie shledala, že



hesperidin potenciálně inhibuje intestinální OATP1A2 (organic anion-transporting polypeptide 1A2) a snižuje biodostupnost fexofenadinu. Několik údajů hovoří o tom, že vysoké dávky chrysinu nejsou příčinou nežádoucích interakcí s irinotekanem a topotekanem. Bude však zapotřebí provést další studie, aby se mohl být tento předpoklad potvrzen. Studie však nezdůrazňuje extrapolaci mezi studiemi na zvířatech a lidech. Interakce kvercetin s paklitaxelem podle experimentů spočívá v ovlivnění P-glykoproteinu a CYP2C8. Flavonoidy inhibují metabolismus paklitaxelu, proto se zvyšuje jeho AUC. Chinin a chinidin jsou ovlivněny flavonoidy skrze CYP450 a P-glykoprotein. Roziglitazon je specifickým substrátem CYP2C8 a kvercetin je jeho inhibitorem, přesto vyšlo najevo, že kvercetin nemá klinicky významný vliv na tento isoenzym. Farmakokinetika saquinaviru není taktéž flavonoidy ovlivněna, ačkoli by mohla být hladina zvýšena inhibicí P-glykoproteinu, nebo CYP3A4. Experimenty ukazují, že kaempferol může být inhibitorem CYP3A4, resp. metabolismu simvastatinu a lovastatinu. U myši byla zvýšena AUC lovastatinu. Proto by se pacienti užívající tato léčiva měli vyhybat přípravkům obsahujícím bioflavonoidy. *In vitro* snižují flavonoidy proliferaci nádorových buněk, *in vivo* mají synergické cytotoxické působení s tamoxifenem /2/.

### *Isoflavony*

Jedná se o velkou skupinu polyfenolických sloučenin s podobnými strukturními a biologickými vlastnostmi, která je široce využívána a je součástí potravních doplňků, bylinných směsí a potravin, z nichž byly původně odvozeny. Stále jsou předmětem výzkumů a jsou o nich publikovány stále nové informace. Je obtížné předpovědět, zda rostliny s obsahem některé sloučeniny z řad isoflavonů budou interagovat stejným způsobem. Hodnoty isoflavonů se v určité rostlině mohou lišit v závislosti na zkoumaném vzorku, příbuzném druhu, extraktu. To vše je nutné zohlednit v přehledu popisovaných interakcí. Isoflavony jsou látky vykazující estrogení aktivitu. Epidemiologické studie dokazují, že vysoký denní příjem isoflavonů z potravy může být prevencí proti rakovině, degenerativním onemocněním, ale jejich efektivita zůstává diskutabilní. Na receptorech mohou za určitých podmínek také působit jako estrogení

antagonisté. Předpokládá se interakce s antibakteriálními látkami. Střevní bakterie hrají důležitou roli v metabolismu isoflavonů sóji, a proto je možné, že antibakteriální léčiva ničí i střevní bakterie a mění tak metabolismus a biologickou aktivitu isoflavonů. Interakce s antidiabetiky byla zjištěna jen experimentálně – puerarin prokázal schopnost snížit hodnoty glukózy. V případě antidiabetické medikace by bylo vhodné adekvátně upravit dávkování léčiv. Puerarin ve dvou experimentálních studiích působil jako antagonist benzodiazepinů, ale neexistují žádné klinické údaje pro ověření této domněnky, proto se interakční potenciál v tomto případě zdá být nepravděpodobný. Injekce puerarinu se používají v Číně při léčbě kardiovaskulárních onemocnění. V porovnání s terapií těchto potíží se západní medicínou má východní terapie více nežádoucích účinků. Experimentálně byla zjištěna např. inhibice agregace destiček a zvýšené riziko krvácení při současném užívání antikoagulancií. Biochanin A zvýšil AUC a maximální sérové hladiny digoxinu. Mírnou inhibicí P-glykoproteinu došlo k mírnému vzestupu biodostupnosti i tohoto léčiva. Tímto mechanismem byla naopak snížena biodostupnost a orální absorpce fexofenadinu. Isoflavonoidy obsažené v sóji (daidzein, genistein, glycitein) snížily *in vitro* metabolismus nikotinu, a to inhibicí CYP2A6. Pravděpodobně se nejedná o klinicky významnou reakci. Při současném podání s paklitaxelem zvýšil genistein AUC tohoto léčiva, ale při vyšších dávkách genisteinu nebyl vzestup AUC tak výrazný. Zvýšení systémových účinků bylo způsobeno inhibicí P-glykoproteinu a stejným mechanismem mohou isoflavony snížit rezistenci tohoto léčiva. Daidzein a další zástupci isoflavonů inhibují *in vitro* CYP1A2 a mohou tak mírně zvýšit hodnoty teofylinu. Dostupná data o působení isoflavonů na účinky tamoxifenu při rakovině prsu jsou neprůkazná a účinky isoflavonů na prsní tkáň jsou složité. Je možné, že působení léčiva je prospěšné, nebo naopak antagonistické. Souvislost lze nalézt v dávce současně podaných isoflavonů, také ve stavu pacientky – zda je pro- či postmenopauzální, dále v individuálních rozdílech metabolismu isoflavonů. Většina expertů doporučuje užívání estrogenních antagonistů a zároveň dodává, že pacienti by se měli vyhnout užívání isoflavonových doplňků /2/.

## Kumariny

Přírodní kumariny jsou široce rozšířeny, ale není pravdou, že jejich obsah je vždy spojen s antikoagulačními vlastnostmi. Toto působení je závislé na strukturním uspořádání, resp. na přítomnosti nepolárního uhlíkatého substituentu v pozici 3 na 4-hydroxykumarinu. Nebyly zjištěny žádné interakce přírodních kumarinů s warfarinem. V případě objevu dikumarolu mohou za fatální hemoragie plísňe, jejichž působení na kumariny vedlo k produkci antikoagulačních látek. Užití kumarinů je široké, mohou být prospěšné i toxické. Antikoagulační aktivita, fotosenzitizace, antioxidační, protizánětlivé, chemoprotektivní a cytotoxické aj. účinky jsou typické pro tuto skupinu sloučenin. Citrusový nápoj s obsahem furanokumarinů (bergamotin) v jednom zaznamenaném případě zvýšil biodostupnost cyklosporinu. Podle autorů článku se jednalo o inhibici CYP3A4, isoenzymu, který je metabolickou cestou cyklosporinu. Další klinické studie popisují schopnost bergamotinu a dalších furanokumarinů zvýšit hodnoty felodipinu. Tentokrát byl testován grapefruitový džus, jehož další sloučeniny mohou působit aditivně nebo synergicky. Opět šlo o inhibici CYP3A4 a snížení first-pass metabolismu. Bergamotin sám o sobě nemá tak velké účinky v porovnání s grapefruitovým džusem. Inhibice P-glykoproteinu byla zjištěna *in vitro* také u saquinaviru, interakce má však omezený klinický význam. Furanokumariny hrají významnou roli při interakci se statiny – zvyšují jejich hodnoty a mohou vést až k myopatii nebo rhabdomyolýze. *In vitro* studie s talinololem prokázaly, že dihydrobergamotin inhibuje P-glykoprotein, jeho koncentrace musí být stejná jako v grapefruitovém džusu. Výsledně byly zjištěny snížené hodnoty talinololu, ale ke změně hemodynamických účinků nedošlo. Interakce s warfarinem a jemu podobnými látkami je založena na předpokladu a podmínkách, které zde byly již uvedeny /2/.

**Tab. 4 – Přehled interakcí farmakologická skupina – léčivá rostlina**

pozn.: x – konkrétní údaj není uveden

<sup>1</sup> – léčivo není v ČR registrováno

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Analgetika	aminofenazon	<i>Morinda citrifolia</i> , <i>Orthosiphon stamineus</i>	zvýšení účinku N-demethylázy	49
	aminofenazon	<i>Petroselinum crispum</i>	zesílený a prodloužený analgetický účinek	2
	diclofenac	<i>Piper nigrum</i>	potenciace sedativních, hypnotických účinků	2
	fenylbutazon	<i>Berberis vulgaris</i>	zvýšení sérových hodnot léčiva	70
	ibuprofen	<i>Ginkgo biloba</i>	prodloužené krvácení	2
	indometacin	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	zvýšení protizánětlivých účinků léčiva	70
	indometacin	<i>Cannabis sativa</i>	antagonistické působení	2
	indometacin	<i>Piper nigrum</i>	potenciace sedativních, hypnotických účinků	2
	ketoprofen	<i>Asparagus racemosus</i>	snížení absorpce léčiva	2
	ketoprofen	<i>Cassia senna</i>	snížení prostupnosti léčiva	2
	kyselina acetylsalicylová	<i>Allium sativum</i>	prodloužení doby krvácení	70
	kyselina acetylsalicylová, fenazon	<i>Capsicum sp.</i>	snížení absorpce léčiva	2
kyselina	<i>Ginkgo biloba</i>	zvýšený účinek léčiva	71	

Analgetika	acetylsalicylová			
	kyselina acetylsalicylová	<i>Pinus pinaster</i>	mírné zvýšení inhibice destiček	2
	morfin	<i>Asparagus racemosus</i>	zvýšení absorpce léčiva	2
	morfin	<i>Cannabis sativa</i>	zvýšené působení léčiva	2
	morfin	<i>Sambucus nigra</i>	snížení analgetického efektu léčiva	2
	NSAID	<i>Centella asiatica</i>	snížení pevnosti v tahu	70
	NSAID	<i>Harpagophytum procumbens</i>	potenciální riziko krvácení	2
	NSAID	<i>Oenothera biennis</i>	zmírnění bolesti a otoků	2
	NSAID	<i>Zingiber officinale</i>	ochrana před podrážděním žaludku	2, 65, 70
	paracetamol	<i>Allium sativum</i>	zvýšení glukuronidace	2
	paracetamol	<i>Apium graveolens</i>	hepatoprotektivní účinnost, prodloužené působení léčiva	2
	paracetamol	<i>Asparagus racemosus</i>	zvýšení absorpce léčiva	2
	paracetamol	<i>Humulus lupulus</i>	prodloužení analgetického vlivu	2
	paracetamol	<i>Petroselinum crispum</i>	zesílený a prodloužený analgetický účinek	2
	salicyláty	<i>Salvia miltiorhizza</i>	vytěsnění léčiva z vazby na albumin	2
	silná - opioidní	<i>Anemone pulsatila</i>	není uvedeno	70
	silná - opioidní	<i>Eschscholzia californica</i>	není uvedeno	70
silná - opioidní	<i>Piscidia erythrina</i>	není uvedeno	70	
silná - opioidní	<i>Salix sp.</i>	není uvedeno	70	
Anestetika (lokální)	kokain	<i>Humulus lupulus</i>	tlumení excitačních účinků léčiva	2
	lidokain	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	zkrácení eliminačního poločasu léčiva	36

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Anestetika	x	<i>Hypericum perforatum</i>	prodloužení účinku léčiva, hypotenze	2
	halothan	<i>Ephedra sinica/gerardiana/equiseina</i>	poruchy srdečního rytmu	70
	lorazepam	<i>Valeriana officinalis</i>	zvýšený účinek léčiva	67
Antacida	x	<i>Mentha piperita</i>	abdominální dyskomfort	2
Anthelmintika	albendazol	<i>Panax ginseng</i>	zvýšení clearance	2
Antiagregancia	cilostazol, klopidrogel	<i>Ginkgo biloba</i>	prodloužení krvácení	72
	kyselina acetylsalicylová	<i>Allium sativum</i>	prodloužení doby krvácení	70
	kyselina acetylsalicylová, fenazon	<i>Capsicum sp.</i>	snížení absorpce léčiva	2
	kyselina acetylsalicylová	<i>Ginkgo biloba</i>	zvýšený účinek léčiva	71
	kyselina acetylsalicylová	<i>Pinus pinaster</i>	mírné zvýšení inhibice destiček	2
Antianemika	solí železa	<i>Capsicum sp.</i>	inhibice absorpce léčiva	2
	solí železa	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	snížení absorpce léčiva	70
	solí železa	<i>Mentha piperita</i>	snížení absorpce léčiva	70
	solí železa	<i>Mentha pulegium</i>	snížení absorpce léčiva	2
	solí železa	<i>Rosmarinus officinalis</i>	snížená absorpce léčiva	70
	solí železa	<i>Theobroma cacao</i>	inhibice absorpce léčiva	2
	solí železa	<i>Tilia cordata</i>	snížení absorpce léčiva	70
	solí železa	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	snížení absorpce léčiva	70

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Antianginosa	ivabradin	<i>Hypericum perforatum</i>	indukce metabolismu léčiva	2
	felodipin	<i>Citrus aurantium</i>	zvýšení účinků léčiva	2
	felodipin	<i>Mentha piperita</i>	zvýšení biodostupnosti léčiva	2
	nifedipin	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení biodostupnosti léčiva	2
	nifedipin	<i>Zingiber officinale</i>	synergické působení	2, 65, 70
Antiarytmika	x	<i>Harpagophytum procumbens</i>	protektivní vliv na arytmie	70
	x	<i>Rhamnus purshiana</i>	zvýšení účinku léčiva při dlouhodobém užívání <i>R. purshiana</i>	70
	diltiazem	<i>Commiphora wightii</i>	snížení AUC	2
	diltiazem	<i>Ginkgo biloba</i>	zvýšené hodnoty AUC	2
	chinidin *	<i>Cassia senna</i>	snížení účinku léčiva	2
	prokainamid	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšená biodostupnost léčiva	43
	verapamil	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšení biodostupnosti léčiva	2
Antiastmatika (bronchodilatancia)	aminofylin	<i>Ephedra sinica/gerardiana/equiseina</i>	snížení koncentrace léčiva	70
	teofylin	<i>Capsicum sp.</i>	zvýšená absorpce a biodostupnost léčiva	70
	teofylin	<i>Ginkgo biloba</i>	vzestup clearance	30
	teofylin	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení koncentrace léčiva	71
	teofylin	<i>Piper nigrum</i>	zvýšení AUC	2, 71

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Antibiotika a chemoterapeutika	amoxicilin	<i>Ananas comosus</i>	zvýšení absorpce léčiva	2
	ampicilin, cefotaxim	<i>Piper nigrum</i>	zvýšený eliminační poločas	2
	β-laktámy	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	potenciace účinku léčiva	70
	cefalexin	<i>Acanthopanax senticosus</i>	snížený transport léčiva	66
	ciprofloxacin	<i>Foeniculum vulgare</i>	snížení biodostupnosti léčiva	70
	ciprofloxacin	<i>Taraxacum officinale</i>	snížení C-max	2
	erytromycin	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšení plazmatické koncentrace léčiva, nebo clearance léčiva	81
	gatifloxacin	<i>Garcinia cola</i>	synergické působení	27
	gentamycin	<i>Aesculus hippocastanus</i>	renální insuficience	70
	griseofulvin	<i>Chitosan</i>	snížení AUC, prodloužení C-max	2
	metronidazol	<i>Silybum marianum</i>	zvýšení clearance léčiva	2, 59, 60
	novobiocin	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	zvýšení účinnosti léčiva	70
	oxytetracyklin	<i>Piper nigrum</i>	zvýšená biodostupnost léčiva	2
tetracyklin	<i>Ananas comosus</i>	zvýšení hladiny léčiva v séru	2	



Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Antidepresiva	amitriptylin	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení AUC	71
	antagonisté dopaminových receptorů	<i>Vitex agnus-castus</i>	antagonistické působení	2, 70
	bupropion	<i>Scutellaria baicalensis</i>	zvýšení C-max, AUC	84
	fluoxetin	<i>Cannabis sativa</i>	manie	2
	IMAO	<i>Panax ginseng</i>	zvýšená citlivost	2
	nefazodon	<i>Hypericum perforatum</i>	interakce nejsou blíže popsány	2
	neselektivní IMAO	<i>Glycine max</i>	hypertenzní krize	2
	paroxetin	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšení účinku léčiva	71
	paroxetin	<i>Piper kava/methysticum</i>	teoretická interakce není blíže popsána	81
	tricyklická	<i>Cannabis sativa</i>	tachykardie	2
	sertralin	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšení účinku léčiva	71
	SSRI	<i>Hypericum perforatum</i>	serotoninový syndrom	46
	trazodon	<i>Ginkgo biloba</i>	zvýšení metabolismu léčiva	2, 71
	trazodon	<i>Silybum marianum</i>	snížení AUC, t-1/2	2, 59, 60
	tricyklická	<i>Pausinystalia yohimbe</i>	hypertenze	70
	tryptofan	<i>Hypericum perforatum</i>	interakce nejsou blíže popsány	2

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Antidiabetika	x	<i>Asparagus racemosus</i>	zvýšení účinku léčiva	2
	x	<i>Cinnamomum cassia</i>	snížování hladiny glukózy	2
	x	<i>Coffea sp.</i>	dlouhodobé podávání - snížení kardiovaskulárního rizika, krátkodobé - zvýšení postprandiální glykémie	2
	x	<i>Galega officinalis</i>	snížování hladiny glukózy	70
	x	<i>Ginkgo biloba</i>	zvýšení clearance	2
	x	<i>Gymnema sylvestre</i>	potenciální snížování hladiny glukózy	70
	x	<i>Linum usitatissimum</i>	snížení hladiny glukózy	70
	x	<i>Lycium barbarum</i>	snížení hladiny glukózy	2
	x	<i>Medicago sativa</i>	snížení hladiny glukózy	2
	x	<i>Panax ginseng</i>	snížení postprandiálních hodnot	2
	x	<i>Sambucus nigra</i>	zvýšení účinku léčiva	2
	x	<i>Withania somnifera</i>	zvýšení účinku léčiva	2
	deriváty sulfonylmočoviny	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	mírně zvýšený antidiabetický účinek	2
	glibenklamid	<i>Aloe vera</i>	snížení hladiny glukózy	2
	gliklazid, rosiglitazon, pioglitazon, repaglinid	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení AUC	2
	chlorpropamid	<i>Allium sativum</i>	hypoglykémie	70, 71
	inzulin	<i>Galega officinalis</i>	snížování hladiny glukózy	70
	Inzulin	<i>Sinomenium acutum</i>	zvýšení transportu léčiv přes membránu	77
	rosiglitazon	<i>Momordica charantia</i>	zvýšený hypoglykemický vliv	48
	tolbutamid	<i>Bupleurum falcatum</i>	zvýšená absorpce léčiva	2
	tolbutamid	<i>Geranium maculatum</i>	snížený účinek léčiva	31
tolbutamid	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšení hypoglykemických stavů	83	
tolbutamid	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	inhibice metabolismu	79	

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Antidiarhoika	X	<i>Agrimonia eupatoria</i>	potenciace účinku léčiva	2
	loperamid	<i>Hypericum perforatum</i>	inhibice MAO	71
	loperamid	<i>Valeriana officinalis</i>	krátké delirium	70
Antiepileptika	X	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení hladiny léčiva	70
	barbituráty	<i>Hypericum perforatum</i>	potenciace účinku léčiva	2
	carbamazepin	<i>Bupleurum falcatum</i>	opožděná absorpce léčiva	2
	carbamazepin	<i>Citrus paradisi</i>	poruchy zraku	2
	diazepam	<i>Angelica sinensis</i>	posílení svalové relaxace	2
	diazepam	<i>Humulus lupulus</i>	omezení vlivu na GABA-receptory	2
	fenobarbital	<i>Ginkgo biloba</i>	zvýšení metabolismu	2
	fenobarbital	<i>Passiflora incarnata</i>	zvýšený sedativní efekt	2
	Fenytoin	<i>Cannabis sativa</i>	indukce metabolismu	2
	fenytoin, valproát	<i>Ginkgo biloba</i>	snížení účinku léčiva	2
	Fenytoin	<i>Piper nigrum</i>	zvýšené hodnoty AUC	2
	mefenytoin	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšení clearance	2
	mefenytoin	<i>Vitis vinifera</i>	mírná inhibice metabolismu	2
	pentobarbital	<i>Capsicum sp.</i>	inhibice metabolismu	2
	pentobarbital	<i>Foeniculum vulgare</i>	prodloužený spánek	70
	pentobarbital	<i>Humulus lupulus</i>	potlačení hypnotických účinků	2
	pentobarbital	<i>Petroselinum crispum</i>	zesílený a prodloužený analgetický účinek	2
	pentobarbital fenobarbital	<i>Piper nigrum</i>	prodloužení doby spánku	2
	pentobarbital	<i>Sambucus nigra</i>	zvýšení doby spánku	2
	pentobarbital	<i>Valeriana officinalis</i>	zvýšení doby spánku	2
Antihistaminika	fexofenadin	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení C-max	81

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Antihypertenziva	x	<i>Agrimonia eupatoria</i>	snížení krevního tlaku	2
	x	<i>Crataegus laevigata, monogyna</i>	snížení diastoly	2
	x	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	pseudoaldosteronismus	39, 40
	x	<i>Panax ginseng</i>	snížení účinnosti léčiv	70
	x	<i>Paulinia cupana</i>	snížení účinnosti léčiv	70
	x	<i>Uncaria tomentosa / quaianensis</i>	snížení systolického i diastolického tlaku	2
	ACEI	<i>Capsicum sp.</i>	kašel indukovaný kapsicinem	70
	felodipin	<i>Citrus aurantium</i>	zvýšení účinků léčiva	2
	felodipin	<i>Mentha piperita</i>	zvýšení biodostupnosti léčiva	2
	guanethidin	<i>Ephedra sinica/gerardiana/equiseina</i>	potlačení antihypertenzního účinku léčiva	70
	lisinopril	<i>Allium sativum</i>	hypotenze	2
	losartan	<i>Silybum marianum</i>	inhibice CYP2C9	78
	Nifedipin	<i>Angelica sinensis</i>	inhibice metabolismu léčiva	2
	nifedipin nisoldipin felodipin	<i>Citrus paradisi</i>	zvýšení účinku léčiva	2
	nifedipin nikardipin	<i>Ginkgo biloba</i>	snížení hypotenzních účinků léčiva	2
	nifedipin	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení biodostupnosti léčiva	2
	nifedipin	<i>Zingiber officinale</i>	synergické působení	2, 65, 70
	propranolol	<i>Commiphora wightii</i>	snížení absorpce léčiva	2
	propranolol	<i>Ginkgo biloba</i>	snížení hladiny léčiva	2
	propranolol	<i>Piper nigrum</i>	zvýšená absorpce, AUC léčiva	2, 71
talinalolol	<i>Curcuma longa</i>	snížení absorpce léčiva	2	
talinalolol	<i>Ginkgo biloba</i>	zvýšení C-max	28	
talinalolol	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení hladiny léčiva	2	

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Antikoagulancia	x	<i>Andrographis paniculata</i>	protisrážlivý vliv	70
	x	<i>Asparagus officinalis</i>	antagonistické působení	2
	x	<i>Camelia sinensis</i>	zvýšený vliv léčiva	2
	x	<i>Curcuma longa</i>	potenciace účinku léčiva	70
	x	<i>Fucus vesiculosus</i>	inhibice aktivace destiček	2
	x	<i>Linum usitatissimum</i>	zvýšené riziko krvácení	2
	x	<i>Salix sp.</i>	mírná potenciace účinku	70
	x	<i>Tabebuia avellanedae</i>	zvýšení účinku léčiva	2, 70
	x	<i>Tanacetum parthenium</i>	riziko krvácení	2
	x	<i>Uncaria tomentosa/quaianensis</i>	zvýšení hodnot INR	2, 63
	x, warfarin	<i>Vaccinium myrtillus</i>	inhibice krevních destiček	70, 75
	x	<i>Viburnum prunifolium</i>	zesílení účinku léčiva	70
	x	<i>Vitis vinifera</i>	snížení schopnosti agregace destiček	2
	fluindion	<i>Allium sativum</i>	interakce není uvedena	81, 83
	phenprocoumon	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení účinku léčiva	70
	warfarin	<i>Allium sativum</i>	zvýšení antikoagulačních účinků, INR	2, 71, 75
	warfarin	<i>Angelica sinensis</i>	vzestup antikoagulačních účinků	2, 70, 71
	warfarin	<i>Camelia sinensis</i>	snížení INR	2
	warfarin, (benzethonium chlorid)	<i>Citrus paradisi</i>	zvýšení INR	2
	warfarin	<i>Ferula asafoetida</i>	riziko krvácení	2
warfarin	<i>Ginkgo biloba</i>	zvýšení účinku léčiva	70, 71	
warfarin	<i>Glycine max</i>	snížený účinek léčiva	2	

Antikoagulancia	warfarin	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	zvýšená clearance	2
	warfarin	<i>Harpagophytum procumbens</i>	zvýšení účinku léčiva	2, 70
	warfarin	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení účinku léčiva	2, 70, 71
	warfarin	<i>Chitosan</i>	zvýšení INR	2
	warfarin	<i>Lycium barbarum</i>	zvýšení hodnot INR	2
	warfarin	<i>Matricaria recutita</i>	riziko potenciace účinku	47
	warfarin	<i>Mellilotus officinalis</i>	vzestup INR	2
	warfarin	<i>Panax ginseng</i>	snížení účinku léčiva, INR	2, 70, 71
	warfarin	<i>Petroselinum crispum</i>	zvýšené hodnoty INR	2
	warfarin	<i>Peumus boldus</i>	zvýšené antikoagulační působení léčiva	2
	warfarin	<i>Salvia miltiorhizza</i>	zvýšený účinek, INR, krvácení	2, 70, 71
	warfarin	<i>Serenoa repens</i>	zvýšení hodnot INR	2
	warfarin	<i>Schisandra chinensis</i>	snížení AUC	2
	warfarin	<i>Silybum marianum</i>	inhibice metabolismu	72
	warfarin	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	vzestup INR	70
		warfarin	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	zvýšení hodnot INR
	warfarin	<i>Zingiber officinale</i>	zvýšené hodnoty INR	2, 65, 70
Antimalarika	halofantrin	<i>Cola acuminata</i>	snížení biodostupnosti léčiva	2
Antimigrenika	deriváty ergotaminu	<i>Ephedra sinica/gerardiana/equiseina</i>	zvýšení rizika hypertenze	70
	eletriptan	<i>Hypericum perforatum</i>	interakce nejsou blíže popsány	2
Antimykotika	griseofulvin	<i>Chitosan</i>	snížení AUC, prodloužení C-max	2
	vorikonazol	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení AUC, zvýšení clearance léčiva	81
Antiobezitika	amfetamin	<i>Passiflora incarnata</i>	snížení hyperaktivity	2

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Antiparkinsonika	L-dopa a další	<i>Piper kava</i>	není uvedeno	70
	procyklidin	<i>Areca catechu</i>	extrapyramidové symptomy - ztuhlost, třes, bradykineze	82
Antipsychotika	antagonisté dopaminových receptorů	<i>Vitex agnus-castus</i>	antagonistické působení	2, 70
	fenothiaziny	<i>Oenothera biennis</i>	schizofrenní záchvat	70
	haloperidol	<i>Ginkgo biloba</i>	zvýšení nežádoucích účinků léčiva, potenciace účinku	2
	chlorpromazin	<i>Cannabis sativa</i>	snížení účinku léčiva	2
	risperidon	<i>Ginkgo biloba</i>	priapismus	2
Antipyretika	aminofenazon	<i>Morinda citrifolia</i> , <i>Orthosiphon stamineus</i>	zvýšení vlivu N-demethylázy	49
	aminofenazon	<i>Petroselinum crispum</i>	zesílený a prodloužený analgetický účinek	2
	kyselina acetylsalicylová	<i>Allium sativum</i>	prodloužení doby krvácení	70
	kyselina acetylsalicylová, fenazon	<i>Capsicum sp.</i>	snížení absorpce léčiva	2
	kyselina acetylsalicylová	<i>Ginkgo biloba</i>	zvýšený účinek léčiva	71
	kyselina acetylsalicylová	<i>Pinus pinaster</i>	mírné zvýšení inhibice destiček	2
	paracetamol	<i>Allium sativum</i>	zvýšení glukuronidace	2
	paracetamol	<i>Apium graveolens</i>	hepatoprotektivní účinnost, prodloužené působení léčiva	2
	paracetamol	<i>Asparagus racemosus</i>	zvýšení absorpce léčiva	2
	paracetamol	<i>Humulus lupulus</i>	prodloužení analgetického vlivu	2
paracetamol	<i>Petroselinum crispum</i>	zesílený analgetický účinek	2	

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Antituberkulóza	isoniazid	<i>Piper nigrum</i>	snížená koncentrace v plazmě	2
	pyrazinamid	<i>Silybum marianum</i>	zvýšené hodnoty metabolitů	2, 59, 60
	rifampicin	<i>Piper nigrum</i>	zvýšení AUC	2
Antitusika	dextrometofan	<i>Citrus aurantium</i>	zvýšení absorpce léčiva	2
Antiulceróza	inhibitory protonové pumpy	<i>Ginkgo biloba</i>	indukce metabolismu léčiva	2
	inhibitory protonové pumpy	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení účinku léčiv	2
	inhibitory protonové pumpy, H <sub>2</sub> -antagonisté	<i>Mentha piperita</i>	abdominální dyskomfort	2
Anxiolytika	alprazolam	<i>Piper kava</i>	zvýšení účinku léčiva, letargie	71
	alprazolam	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšení clearance	2, 71
	bupropion	<i>Hypericum perforatum</i>	interakce nejsou blíže popsány	2
	tryptofan	<i>Hypericum perforatum</i>	interakce nejsou blíže popsány	2
Benzodiazepiny	x	<i>Piper kava</i>	není uvedeno	70
	x	<i>Withania somnifera</i>	zvýšení účinku léčiva	2
Centrální myorelaxancia	chlorzoxazon*	<i>Allium sativum</i>	inhibice CYP2E1	2
	chlorzoxazon*	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšení metabolismu léčiva	2
	chlorzoxazon*	<i>Piper kava/methysticum</i>	zvýšení clearance léčiva	81
	chlorzoxazon*	<i>Valeriana officinalis</i>	zvýšený sedativní efekt	2



Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Cytostatika	cisplatina	<i>Cimifuga racemosa</i>	snížení cytotoxicity, potenciace účinku léčiva	2
	cisplatina, <i>Vinca</i> alkaloidy	<i>Astragalus membranaceus</i>	zlepšení odpovědi organismu po chemoterapii	2
	cyklofosfamid	<i>Astragalus membranaceus</i>	zmírnění imunosupresivního účinku léčiva	2
	etoposid	<i>Hypericum perforatum</i>	indukce metabolismu léčiva	2
	imatinib	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení AUC	71
	irinotekan	<i>Hypericum perforatum</i>	modulace P-glykoproteinu	71
	irinotekan	<i>Silybum marianum</i>	nevýrazné změny C-max	2, 59, 60
	methotrexát	<i>Aloe</i> ( <i>barbadensis/ferox/perryi</i> )	zvýšený antikancerogenní účinek	69
	methotrexát	<i>Pueraria montana</i>	snížení eliminace léčiva	2
	mitomycin	<i>Astragalus membranaceus</i>	zlepšení odpovědi po chemoterapii	2
paclitaxel	<i>Vitis vinifera</i>	mírná inhibice metabolismu	2	
Diuretika	x	<i>Aloe</i> ( <i>barbadensis/ferox/perryi</i> )	zvýšené ztráty draslíku a vody	2
	kalium šetřící	<i>Cassia senna</i>	hypokalémie	2
	kličková	<i>Panax ginseng</i>	hypertenzní účinky	70
	thiazidová	<i>Ginkgo biloba</i>	snížení hypotenzních účinků	2, 71
	thiazidová	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	riziko hypokalémie	70
	thiazidová	<i>Rhamnus purshiana</i>	zvýšené ztráty draslíku	70
	thiazidová	<i>Rumex crispus</i>	zvýšené ztráty draslíku	70

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Hypnotika	midazolam	<i>Aspalthus linearis</i>	snížení hodnot derivátu léčiva	2
	midazolam	<i>Curcuma longa</i>	zvýšení AUC	2
	midazolam	<i>Echinacea purpurea</i>	zvýšení clearance léčiva	81
	midazolam	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšení clearance	2, 71
	midazolam	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	zvýšení clearance léčiva	74
	midazolam	<i>Schisandra lignans</i>	zvýšení C-max, AUC	57
	midazolam	<i>Vitis vinifera</i>	zvýšení eliminace léčiva	2
Hypolipidemika	esenciální mastné kyseliny	<i>Allium sativum</i>	snížení celkového a LDL cholesterolu	2
	cholestyramin, probukol	<i>Lykopen</i>	snížení hladiny lykopenu	2
	statiny	<i>Commiphora wightii</i>	rhabdomyolýza	2
	statiny	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení účinku léčiv	2, 71
Imunostimulancia	tacrolimus	<i>Camelia sinensis</i>	protektivní vliv před nežádoucími účinky léčiva	2
	tacrolimus	<i>Citrus paradisi</i>	toxická léčiva	2
	tacrolimus	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšení plazmatické koncentrace léčiva, nebo clearance léčiva	81
	tacrolimus	<i>Schizandra chinensis</i>	zvýšení AUC léčiva	2
	tacrolimus	<i>Schizandra sphenanthera</i>	zvýšení biodostupnosti léčiva	58, 73

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Imunosupresiva	x	<i>Echinacea purpurea</i>	antagonistické působení	2, 70
	x	<i>Phytolacca decandra</i>	zvýšení imunity	70
	ciclosporin	<i>Asparagus racemosus</i>	zvýšení absorpce léčiva	2
	ciclosporin	<i>Berberis vulgaris</i>	zvýšení biodostupnosti léčiva	2
	ciclosporin	<i>Camelia sinensis</i>	snížení výskytu nežádoucích účinků léčiva	2
	ciclosporin	<i>Cannabis sativa</i>	zvýšení účinků léčiva	2
	ciclosporin	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení koncentrace, AUC	71
	ciclosporin	<i>Medicago sativa</i>	odvržení štěpu při transplantaci	2
	ciclosporin	<i>Mentha piperita</i>	inhibice metabolismu léčiva	2
Kardiotonika	x	<i>Ephedra sinica/gerardiana/equiseina</i>	poruchy srdečního rytmu	70
	digoxin	<i>Acanthopanax senticosus</i>	zvýšený transport léčiva	66
	digoxin	<i>Aesculus hippocastanus</i>	inhibice transportu P-glykoproteinem	2
	digoxin	<i>Asparagus racemosus</i>	snížení absorpce léčiva	2
	digoxin	<i>Capsicum sp.</i>	indukce P-glykoproteinu	2
	digoxin	<i>Cassia senna</i>	toxická léčiva	2, 70
	digoxin	<i>Crataegus laevigata, monogyna</i>	snížení kontraktility	70
	digoxin	<i>Eleutherococcus senticosus</i>	zvýšení koncentrace léčiva	71
	digoxin	<i>Ginkgo biloba</i>	zvýšené AUC, modulace P-glykoproteinu	71

Kardiotonika	digoxin	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	snížení účinků léčiva	70
	digoxin	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení absorpce léčiva, AUC	2, 71
	digoxin	<i>Panax ginseng</i>	falešné zvýšení laboratorních testů	2
	digoxin	<i>Rhamnus purshiana</i>	zvýšené ztráty draslíku	70
	digoxin	<i>Rheum palmatum</i>	zvýšené hladiny léčiva	2
	digoxin	<i>Rumex crispus</i>	zvýšené ztráty draslíku	70
	digoxin	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	inhibice absorpce léčiva	2
Kontraceptiva	x	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	riziko snížení účinku léčiva	70
	x	<i>Hypericum perforatum</i>	indukce CYP, krvácení	71
	orální	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšení plazmatické koncentrace léčiva, nebo clearance léčiva	81, 82
Kortikosteroidy	x	<i>Aloe (barbadensis/ferox/perryi)</i>	hypokalémie	2
	x	<i>Cassia senna</i>	hypokalémie	2
	x	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	zvýšení účinku léčiv	70
	x	<i>Rhamnus purshiana</i>	zvýšené ztráty draslíku	70
	x	<i>Rumex crispus</i>	zvýšené ztráty draslíku	70
	dexamethason	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	zvýšení protizánětlivých účinků	70
	prednisolon	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	zvýšení protizánětlivých účinků	70
	prednison	<i>Hypericum perforatum</i>	interakce nejsou blíže popsány	2
Laxativa	x	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	zvýšené ztráty draslíku	70

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
NSAID (terapie revmatoidní artritidy)	x	<i>Centella asiatica</i>	snížení pevnosti v tahu	70
	x	<i>Harpagophytum procumbens</i>	potenciální riziko krvácení	2
	x	<i>Oenothera biennis</i>	zmírnění bolesti a otoků	2
	x	<i>Zingiber officinale</i>	protektce před podrážděním žaludku	2, 65, 70
	diclofenac	<i>Piper nigrum</i>	potenciace sedativních, hypnotických účinků	2
	fenylbutazon	<i>Berberis vulgaris</i>	zvýšení sérových hodnot léčiva	70
	ibuprofen	<i>Ginkgo biloba</i>	prodloužené krvácení	2
	indometacin	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	zvýšení protizánětlivých účinků léčiva	70
	indometacin	<i>Cannabis sativa</i>	antagonistické působení	2
	indometacin	<i>Piper nigrum</i>	potenciace sedativních, hypnotických účinků	2
	ketoprofen	<i>Asparagus racemosus</i>	snížení absorpce léčiva	2
ketoprofen	<i>Cassia senna</i>	snížení prostupnosti léčiva	2	
Periferní myorelaxancia	dantrolen	<i>Asparagus racemosus</i>	zvýšení absorpce léčiva	2
Pohlavní hormony a jejich antagonisté	estrogeny	<i>Angelica sinensis</i>	zvýšení či snížení účinku léčiv	2
	estrogeny a jejich antagonisté	<i>Asparagus racemosus</i>	synergismus či antagonismus	2
	estrogeny (antagonisté)	<i>Humulus lupulus</i>	zvýšený vliv (aditivní nebo antagonistické působení)	2
	estrogeny	<i>Pimpinella anisum</i>	kompetice o receptor	2
	estrogeny a jejich antagonisté	<i>Pueraria montana</i>	zvýšení/snížení účinku léčiva	2
	tamoxifen	<i>Panax ginseng</i>	inhibice účinku léčiva	2
	tibolon	<i>Hypericum perforatum</i>	poškození jater	2

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Profylaktika migrény	propranolol	<i>Commiphora wightii</i>	snížení absorpce léčiva	2
	propranolol	<i>Ginkgo biloba</i>	snížení absorpce léčiva	2
	propranolol	<i>Piper nigrum</i>	zvýšená absorpce, AUC léčiva	2, 71
Retrovirová antivirotika	x	<i>Astragalus membranaceus</i>	zvýšení účinku léčiva	2
	indinavir	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení AUC	71
	indinavir	<i>Silybum marianum</i>	snížení AUC	71
	nevirapin	<i>Piper nigrum</i>	zvýšení AUC léčiva	2
	NNRI	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení účinků léčiv	2
	ritonavir	<i>Allium sativum</i>	snížení AUC	71
	ritonavir	<i>Ginkgo biloba</i>	snížení koncentrace léčiva	81
	saquinavir	<i>Allium sativum</i>	snížení účinku léčiva	2, 71
zidovudin	<i>Aloe vera</i>	snížení biodostupnosti léčiva	70	
Sympatomimetika	efedrin	<i>Paulinia cupana</i>	rhabdomyolýza	2
	fenylpropanolamin	<i>Coffea sp.</i>	mánie	2
Stimulancia	guarana	<i>Panax ginseng</i>	zvýšené stimulační působení léčiva	2
	kofein	<i>Echinacea purpurea</i>	zvýšení clearance léčiva	81
	kofein	<i>Glycine max</i>	zrychlení metabolismu léčiva	2
	kofein	<i>Hypericum perforatum</i>	zvýšení metabolismu léčiva	2
	kofein	<i>Mentha piperita</i>	opožděná absorpce léčiva	2
	kofein	<i>Paulinia cupana</i>	zvýšení účinku léčiva	2
Terapie erektilní dysfunkce	sildenafil, tadalafil, vardenafil	<i>Epimedium brevicornum</i>	zvýšení relaxace <i>corpus cavernosum</i>	2
	sildenafil	<i>Cannabis sativa</i>	infarkt myokardu	2
	sildenafil	<i>Panax ginseng</i>	potenciace účinku léčiva	70

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Terapie glaukomu	guanethidin	<i>Ephedra sinica/gerardiana/equiseina</i>	potlačení antihypertenzního vlivu	70
Terapie závislosti, závislost	alkohol	<i>Cannabis sativa</i>	snížení pozornosti	2
	alkohol	<i>Panax ginseng</i>	zvýšení clearance léčiva	2, 71
	alkohol	<i>Piper kava</i>	potenciace sedativních, hypnotických účinků	52, 54, 70
	alkohol	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	inhibice absorpce léčiva	2
	alkohol	<i>Valeriana officinalis</i>	zvýšený vliv na CNS	2
	amfetamin	<i>Passiflora incarnata</i>	snížení hyperaktivity - antagonistické působení	2
	dextrometorfan	<i>Citrus aurantium</i>	zvýšení absorpce léčiva	2
	disulfiram	<i>Cannabis sativa</i>	hypomanické reakce	2
	efedrin	<i>Paulinia cupana</i>	rhabdomyolýza	2
	guarana	<i>Panax ginseng</i>	zvýšené stimulační působení léčiva	2
	kokain	<i>Humulus lupulus</i>	tlumení excitačních účinků léčiva	2
	metadon	<i>Hypericum perforatum</i>	snížení koncentrace léčiva	71
	morfin	<i>Asparagus racemosus</i>	zvýšení absorpce léčiva	2
	morfin	<i>Cannabis sativa</i>	zvýšené působení léčiva	2
	morfin	<i>Sambucus nigra</i>	snížení analgetického efektu léčiva	2
	nikotinové náplasti	<i>Cannabis sativa</i>	zvýšení srdečního tepu	2
	nikotin	<i>Coffea sp.</i>	snížení absorpce léčiva	2
Tymoprofylaktika	carbamazepin	<i>Bupleurum falcatum</i>	opožděná absorpce léčiva	2
	carbamazepin	<i>Citrus paradisi</i>	poruchy zraku	2
	lithium	<i>Petroselinum crispum</i>	zvýšené koncentrace léčiva	2
	lithium	<i>Plantago ovata</i>	snížená koncentrace léčiva	70

Farmakologická skupina	Léčivo	Léčivá rostlina	Výsledek interakce	Citace
Thyreoidální léčiva	x	<i>Apium graveolens</i>	snížení účinku léčiva	70
	x	<i>Lycopus virginicus</i>	není uvedeno	70
	x	<i>Piper nigrum</i>	snížené působení léčiv	2
	x	<i>Terminalia arjuna</i>	inhibice tyroidních funkcí	2
	karbimazol	<i>Commiphora wightii</i>	hypertrofie štítné žlázy	2
	levotyroxin	<i>Withania somnifera</i>	zvýšený účinek léčiva	2
	substituce tyroidních hormonů	<i>Glycine max</i>	snížení účinku léčiva	2
	tyroxin	<i>Fucus vesiculosus</i>	snížení účinku léčiva	70
Uterotonika	oxytocin	<i>Ephedra sinica/gerardiana/equiseina</i>	zvýšení rizika hypertenze	70
Vitamíny	B-komplex	<i>Hydrastis canadensis</i>	snížení absorpce léčiva	70
	B12	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	zlepšení absorpce B12	70
	C (kys. askorbová)	<i>Aloe vera</i>	zvýšení AUC	2
	C (kys. askorbová)	<i>Sinomenium acutum</i>	zvýšení transportu léčiv přes membránu	77
	C (kys. askorbová)	<i>Vitis vinifera</i>	zvýšení systolického i diastolického tlaku	2
	thiamin	<i>Epilobium parviflorum</i>	inhibice absorpce léčiva	70
	thiamin	<i>Filipendula ulmaria</i>	inhibice absorpce léčiva	70
	thiamin	<i>Geranium maculatum</i>	inhibice absorpce léčiva	70
	thiamin	<i>Mentha piperita</i>	snížení absorpce léčiva	70
	thiamin	<i>Rubus idaeus</i>	inhibice absorpce léčiva	70



<b>Farmakologická skupina</b>	<b>Léčivo</b>	<b>Léčivá rostlina</b>	<b>Výsledek interakce</b>	<b>Citace</b>
Ostatní	léčiva metabolizovaná CYP2C, CYP3A	<i>Andrographis paniculata</i>	zvýšení hladiny plazmatických koncentrací léčiva	24
	ionty kovů, alkaloidy	<i>Epilobium parviflorum</i>	inhibice absorpce léčiva	70
	ionty kovů, alkaloidy	<i>Filipendula ulmaria</i>	inhibice absorpce léčiva	70
	ionty kovů, alkaloidy	<i>Geranium maculatum</i>	inhibice absorpce léčiva	70
	kyselina 5-aminolevulinová	<i>Hypericum perforatum</i>	synergické působení	2
	alkaloidy	<i>Mentha piperita</i>	snížená absorpce léčiva	70
	ionty kovů, alkaloidy	<i>Rubus idaeus</i>	inhibice absorpce léčiva	70

## Doprovodný komentář k Tab. 4

### Antikoagulancia

Dvě kazuistiky popisují podání warfarinu a extraktu *A. sativum*, při kterém došlo ke zvýšení srážlivosti, resp. INR. Tato kombinace byla příčinou pooperačního krvácení a vzniku spinálního epidurálního hematomu. Zvýšení účinku léčiva je příčinou antikoagulačních vlastností rostlinného extraktu, které byly potvrzeny *in vitro* i *in vivo*. Ačkoliv je tento účinek prospěšný pro kardiovaskulární systém, neměli by *A. sativum* užívat pacienti 4 – 8 týdnů před operací, stejné doporučení platí pro pacienty užívající warfarin /82/.

*Angelica sinensis* způsobila u pacientky (46 let, léčená warfarinem) zvýšení INR a protrombinového času, rostlinný preparát byl podáván po dobu čtyř týdnů. Příčinou zvýšeného INR byla farmakodynamická interakce spíše než změny farmakokinetické. Inhibice krevních destiček i protrombinový čas byly zjišťovány při testování na myších. Bude nutné provést klinické studie a zjistit vliv *A. sinensis* na warfarin na léčiva – substráty CYP3A4 /82/.

*Ginkgo biloba* může interagovat s warfarinem, což potvrzuje mnoho zpráv a případy intracerebrálních hemoragií. Jsou popsány i případy, kdy k tomuto ovlivnění nedošlo. Tyto výsledky lze zdůvodnit vlivy různých faktorů. Zdroj extraktů či dávkování mohou ovlivnit výsledky klinických testů. Rozhodující může být i věk pacienta, příp. pooperační stav /82/.

Interakce warfarinu s *Hypericum perforatum* byla zaznamenána z kazuistik. Sedm případů popisujících snížení účinku warfarinu bylo zjištěno ve Švédsku, další pak v jiných částech Evropy. Nestabilní hodnoty INR a ztráta antikoagulačních vlastností jsou klinicky významným důsledkem interakce. Ačkoli nebyly popsány žádné případy trombembolie, je nutné upozornit na fakt, že po ukončení podávání třezalky hrozí u pacientů zvýšení hodnot INR. *H. perforatum* může indukovat CYP3A4 a CYP2D9, jehož substrátem je právě warfarin /82/.

Potenciální interakci warfarinu s *Panax ginseng* popisuje případ muže (47 let), u kterého byl zaznamenán pokles INR z 3,3 na 1,5. Stav se zlepšil poté, co pacient přestal užívat *P. ginseng*. Nedávno provedená studie hodnotila vliv ženšenu na farmakokinetiku warfarinu. Clearance ani distribuční objem nebyly výrazně změněny. Avšak *Panax quinquefolium* užívaný po dobu třech týdnů výrazně snížil u zdravých dobrovolníků hodnotu INR, C-max a AUC warfarinu. Studie prováděná na myších ukázala, že jedna dávka ženšenu podaná v kombinaci s warfarinem nemá vliv na farmakokinetiku, ani farmakodynamiku léčiva. *In vitro* a *in vivo* studie prokázaly, že jednotlivé obsahové látky ženšenu ovlivňují různé isoenzymy CYP, které metabolizují warfarin. Pro zjištění podrobnějších informací o těchto účincích bude nutné provést další studie /82/.

Byly publikovány tři případy krvácení, a to při současném podání warfarinu a *Salvia miltiorrhiza*. Antikoagulační vlastnosti kořene této rostliny vysvětlují příčinu nežádoucí interakce. Farmakokinetické interakce způsobují v tomto případě zvýšení absorpce, snížení clearance a distribuční objem léčiva. *S. miltiorrhiza* nemění protrombinový čas, ale může změnit vazbu léčiva na proteiny v plazmě a z této vazby může také vytěsnit salicyláty. Pro bližší poznání vztahu a interakce warfarin – *Salvia miltiorrhiza* bude zapotřebí dalších průzkumů /82/.

### Antitusika

Nedávno provedená studie hodnotila vliv česnekového extraktu na metabolismus a exkreci dextromethorfanu (CYP2D6) u zdravých dobrovolníků, studie trvala 14 dní. Ve výsledku došlo k nevýraznému zvýšení metabolitu daného léčiva, *Allium sativum* tedy neovlivňuje léčiva, která jsou primárně metabolizována CYP2D6 /82/.

Dextromethorphan je u lidí běžně užívaným substrátem pro hodnocení CYP2D6. V klinické studii, která zkoumala vliv užívání *Hypericum perforatum*, nebyl po třech dnech zjištěn vliv třezalky (900 mg/den). Tento trend potvrzují i další zdroje, v tomto případě tedy nedochází k rozporu z důvodu kvality rostlinného přípravku či individuálních rozdílů mezi pacienty /82/.

## Kardiotonika

U muže (74 let), který užíval konstantní dávky digoxinu, došlo ke zvýšení koncentrace léčiva v plazmě, k toxickému působení však nedošlo. Běžné příčiny zvýšené hladiny digoxinu byly vyloučeny, ale stav se zlepšil až po vysazení preparátu s obsahem *Eleutherococcus senticosus*. Situace se po několika měsících znovu opakovala. Příčinou zvýšené koncentrace léčiva jsou některé složky v již zmíněném přípravku, které jsou podobné digoxinu a zvyšují jeho účinek /82/.

Otevřená, randomizovaná a zkřížená studie u osmi zdravých dobrovolníků došla k závěru, že komerční extrakt *G. biloba* (80 mg, 3x denně) po dobu dvou týdnů zvýšil AUC digoxinu, ale hodnoty C-max, eliminační poločas ani clearance nebyly změněny. Avšak při dlouhodobém užívání těchto preparátů vyžaduje monitoring hodnot digoxinu /82/.

Jednotlivá dávka *Hypericum perforatum* nemění farmakokinetiku digoxinu, ale při paralelní studii s 25 zdravými dobrovolníky bylo zjištěno, že opakovaný příjem třezalky (900 mg/den) po dobu 10 dnů snížil AUC, C-max v plazmě i koncentraci léčiva. Změna farmakokinetiky léčiva vzniká následkem indukce P-glykoproteinu. Digoxin je známý substrát tohoto glykoproteinu a flavonoidy, které jsou obsaženy v *H. perforatum*, mohou k jeho aktivaci výrazně přispět. V kazuistikách nebyly dosud popsány žádné spontánní případy interakcí mezi třezalkou a digoxinem /82/.

## Alkohol (ethanol)

Otevřená, randomizovaná klinická studie prokázala, že extrakt z *Panax ginseng* zvyšuje clearance alkoholu. Příčinou by mohly být následující faktory - zpožděné vyprazdňování žaludku způsobené ginsenosidy a indukce CYP2E1 a

enzymatických pochodů, resp. odbourávání alkoholu z organismu. Tato hypotéza byla potvrzena i při studiích na zvířatech /82/.

Klinické studie ukazují, že *Piper methysticum* nemění bezpečnostní profil u dobrovolníků, kteří užívali alkohol. Avšak současným podáním těchto dvou složek může dojít ke zvýšenému hypnotickému účinku. Zatím byly tyto výsledky zjištěny jen u myší. Bude nutné provést další testy, aby byla prověřena bezpečnost při podání alkoholu a *P. methysticum* /82/.

## DISKUZE

Problematika interakcí mezi léky, léčivými rostlinami a látkami přírodního původu je ovlivněna rozvojem všech vědeckých oborů, ale s vývojem nových léčiv se také rozšiřuje. Proto je nutné tuto problematiku i nadále studovat a předcházet vzniku nežádoucích interakcí jak mezi zdravotnickými pracovníky, tak i v řadách laiků. Cílem této rigorózní práce bylo formou rešerše zpracovat přehled o vzájemném působení a možných interakcích mezi léčivými rostlinami, přírodními látkami a léčivy. Informace jsem čerpala z odborných časopisů (British Journal of Clinical Pharmacology), dalších periodik a internetových databází (Web of Science, Medicines Complete, Science Direct), které se zabývají danou problematikou v období duben 2007 – červen 2010.

Tato rigorózní práce je rozdělena na část teoretickou a speciální. Teoretická část se zabývá obecně rostlinnými přípravky, interakcemi a v neposlední řadě i cytochromem P450, je zde okrajově věnována pozornost i tradiční čínské medicíně a jednotlivým skupinám pacientů ve vztahu k interakcím. Speciální část obsahuje jednotlivé interakce mezi léčivy a léčivými rostlinami, které jsou obsažené v tabulkách Tab. 3 a Tab. 4 a následně jsou doplněny doprovodným komentářem. Tab. 3 je zaměřena na jednotlivé rostlinné druhy, které mohou zapříčinit interakce s léčivými přípravky, dále je zde uvedeno terapeutické použití jednotlivých rostlin, dále jsou zde již zmíněná léčiva, výsledek interakce, příp. komentář a odkaz na citovanou literaturu. Celkem je v této tabulce zaznamenáno 123 rostlinných druhů, z nichž některé se vyskytují a používají kosmopolitně, jiné naopak endemité v různých částech světa. Tyto rostliny jsou používány samostatně nebo ve směsích.

Ze všech rostlinných druhů byl ve sledovaném období zaznamenán nejvyšší výskyt interakcí u rostliny *Hypericum perforatum*. Třezalka podle daných údajů způsobila interakce u min. 48 léčiv, což v přepočtu znamená interakci s 30,96 % všech uvedených léčiv (Tab. 3 a Tab. 4). Vedoucí postavení třezalky opět potvrzuje tento dlouhodobý trend interakčního potenciálu s velmi širokým spektrem léčiv, jako jsou léčiva kardiovaskulární, léčiva ovlivňující nervový systém aj. Druhou nejčastěji interagující rostlinou je *Ginkgo biloba*, která podle citované literatury interagovala s 15,48 % léčiv (Tab. 3 a Tab. 4). Opět se jedná o

velmi širokou skupinu léčiv s ovlivněním na mnoha místech lidského organismu. Třetí místo v počtu interakcí zaujímá *Piper nigrum*, u kterého byla zjištěna schopnost interakce s 9,67 % léčiv (Tab. 3 a Tab. 4). Mezi další rostliny s vysokou možností vzniku interakce patří *Cannabis sativa*, *Allium sativum*, *Panax ginseng*, *Mentha piperita* a další. V porovnání s výsledky diplomové práce L. Zatloukalové týkající se této problematiky prováděné v období 2002 – 2007 se výše uvedené údaje shodují s prvenstvím třezalky, na druhém místě je uveden *Panax ginseng* a současně *Ginkgo biloba*, dále jsou zde zmíněny interakce s *Allium sativum* a v neposlední řadě také se *Zingiber officinale*, *Piper methysticum* nebo *Ephedra sinica* /93/.

V tabulce (Tab.4) je zpracován přehled interakcí jednotlivých skupin léčiv s rostlinami s výsledkem interakce a odkazem na citovanou literaturu. Léčiva, u kterých byl zaznamenán nejvyšší počet interakcí s rostlinami nebo jejich preparáty, patří do skupiny antikoagulancií. Interakce proběhla u 30,08 % z uvedených léčiv. 21,95 % rostlin interagovalo s léčivy ze skupiny analgetik (antipyretik a NSAID) a další početnou skupinu tvoří antidiabetika, která interagovala s 18,69 % rostlin. Mezi další početné skupiny se řadí antihypertenziva, antidepresiva, antibiotika a chemoterapeutika. Diplomová práce L. Zatloukalové /93/ taktéž vyhodnotila antikoagulancia za skupinu léčiv, která interaguje s největším počtem rostlinných druhů, a to zejména díky warfarinu. Na dalších místech uvádí antihypertenziva a antiagregancia, dále kardiotonika a chemoterapeutika. V dalších kapitolách je znázorněn přehled lékových interakcí grapefruitové šťávy, látek obsažených v cigaretovém kouři a lékové interakce etanolu s léčivy. K těmto kapitolám jsem v citované literatuře nenalezla dostatek adekvátních informací, a proto nelze porovnat a doplnit o nové poznatky.

Porovnání výsledků a následné hodnocení může být zkresleno faktem, že mnohé zdroje neuvádí kompletní výčet účinných látek, mnohdy autoři zahrnou veškerá léčiva v rámci názvu terapeutické skupiny, která čítá mnoho zástupců. Další zkreslení může nastat díky tomu, že mnohé interakce už byly dříve popsány a nyní, v rámci dalšího zkoumání a poznávání, jsou v literatuře uvedeny interakce i s méně známými rostlinnými druhy či s novými léčivy. Přesto se pořadí léčiv i léčivých rostlin s největším interakčním potenciálem v porovnání s předcházejícím obdobím téměř nezměnilo. Dalším možností, která může ovlivnit

hodnocení a testy, jsou nové technologie a citlivost jednotlivých metod, případně koncentrace jednotlivých testovaných látek. Mnohdy jsou tedy možné interakce spekulativní i s ohledem na interindividuální rozdíly, jimž je v této práci věnována v neposlední řadě také pozornost.

V oblasti interakcí hrají důležitou roli stravovací návyky a potraviny, které jsou odlišné v závislosti na jednotlivých oblastech světa, dále i prostředí pracovní i životní, zdravotní stav obyvatelstva a nemocnost, léky, samoléčba, tradiční medicína, a to nejen čínská. Informovanost obyvatelstva i zdravotnických pracovníků přispívá jednak k eliminaci interakčního potenciálu a k nevhodným kombinacím mezi léčivými a rostlinnými přípravky, na druhé straně může naopak vést ke zvýšenému užívání nebo k nevhodným kombinacím léčiv s ostatními preparáty.

Cílem jedné z prováděných studií v *American Journal of Medicine* bylo zhodnotit frekvenci výskytu klinicky významných interakcí vzniklých následkem užití potravních doplňků s předepsanou medikací. Celkem bylo zjištěno 107 potenciálních interakcí. Mezi 5 nejčastěji interagujících rostlin se řadí česnek, kozlík, kava, jinan a třezalka. Mezi léčivé přípravky, které mohou interagovat, patří antitrombotika, sedativa, antidepresiva a antidiabetika (celkem 94% klinicky významných interakcí). Je nutné zdůraznit, že žádný pacient nebyl těmito interakcemi nijak vážně poškozen. Závěr studie uvádí, že jen malé množství předepisovaných léčiv a potravních doplňků může interagovat, přičemž riziko poškození zdraví je velmi nízké /5/.

Stále více se zvyšuje počet dokumentovaných hlášených případů či studií *in vivo* a klinických studií za účelem odhalení interakcí mezi léčivými a rostlinnými preparáty. Zjištěné výsledky jsou mnohdy protichůdné, a proto je nutné provést další studie. V USA roste též v poslední době spotřeba komplementárních přípravků. Podle nedávných statistik FDA je na trhu nejméně 29 000 doplňků stravy a v obchodní sféře jsou hrubé odhady 20 miliard USD. Jedná se v neposlední řadě o přírodní produkty, komplexní směsi bioaktivních látek, jejich složení není vždy kompletně známé a jejich chemické složení se může lišit v závislosti na rostlinných orgánech, ročním období a růstových podmínkách. Použitím směsí těchto komplexů může výrazně zkomplikovat identifikaci obsahu



jednotlivých složek a také určení interakcí léčivo – rostlina. Dalším problémem je také obsah nežádoucích kontaminantů /3/. Situace v České republice je obdobná, v různých studiích byla frekvence výskytu klinicky významných interakcí stanovena na 4,7 %, 6,3 %, resp. 8,8 %. Jiná studie zjistila, že asi 10 % hospitalizací souviselo s farmakoterapií a 4,4 % bylo v důsledku lékových interakcí /95/.

Fugh-Berman a Ernst vytvořili rubriku pro určení spolehlivosti hlášených případů v závislosti na vzniku interakcí mezi léčivem a rostlinnými přípravky. Pravděpodobnost vzniku interakce je ohodnocena použitím škály s 10 stupni, kdy jeden bod je přiřazen ke každé z 10 uvedených položek ve vztahu k historii léčby pacienta a chronologii dané situace (např. historie pacienta, onemocnění, medikace, popis interakce, časovou souslednost – podání léku/výskyt nežádoucího účinku atd.). Podle celkového hodnocení je interakce považována za pravděpodobnou (8 – 10 bodů), možnou (4 – 7 bodů), nebo ji nelze ohodnotit (0 – 3 body). Tímto způsobem lze zjistit věrohodnost příslušné informace hlášených případů /3/.

Na základě klinických studií a testů *in vitro* a *in vivo* je obtížné identifikovat potenciální interakce mezi léky a potravinovými doplňky z důvodu nedostatku spolehlivosti těchto produktů. Interakce jsou farmakokinetické i farmakodynamické, přičemž nejsou vždy kompletně prozkoumané, a tak nejsou často předvídatelné /3/.

Podle další zaznamenané studie v roce 1990 užívalo 2,5 % populace USA jeden nebo více herbálních produktů. V roce 1997 počet uživatelů komplementární medicíny čítal 42 %, přičemž 12 % populace užívalo herbální medicínu. Tento zvyšující se trend pokračoval, což potvrzují i analýzy – od roku 1997 až do roku 2002 byl odhadnut nárůst užívání rostlinných preparátů z 10 % na 19 %. 25 % dotazovaných uvedlo, že užívali tyto přípravky pro zlepšení zdravotního stavu a v rámci léčby. Mezi faktory spojené s jejich užitím lze zařadit věk 45 – 64 let, ženy, bez zranění, vyšší než středoškolské vzdělání. Nejčastějšími důvody pro užití byly zejména bolesti hlavy nebo hrudníku, svalů a kostí, žaludeční a střevní potíže, strach a deprese, nespavost, migréna, menopauza, cholesterol, opakovaná bolest. Nejvíce odezněly potíže abdominálního charakteru,

menopauzální, s nespavostí, opakovanou bolestí a bolestí hlavy. V této studii přibližně 60 % respondentů neřeklo svému lékaři o užívání rostlinných přípravků. Tento poměr potvrdily i další analýzy. Situace se nezměnila navzdory mnohým upozorněním a rozvojem marketingu v oblasti potravinových doplňků /22/.

Podle odhadů užívá preparáty na rostlinné bázi 5 – 20 % populace. Celosvětově se roční prodeje pohybují okolo 60 miliard USD. 43 % z výše zmíněné skupiny užívá zároveň konvenční, nebo OTC léčiva. Rostlinná léčba pak může přinášet rizika a možnost vzniku interakcí. Podle autorů např. třezalka ovlivňuje působení cca 80 % všech léčiv. Závěrem doporučují opatrnost při používání rostlinných přípravků, zejména těch, o kterých nejsou známy údaje o bezpečnosti. Pacienti by měli být informováni o nežádoucích účincích a možných interakcích, měl by být zajištěn monitoring /92/.

Léčiva, která interagují s léčivými rostlinami a přírodními látkami, mají úzké terapeutické spektrum, většina z nich jsou substráty CYP450 nebo P-glykoproteinu. Výsledné interakce výrazně ovlivňují metabolismus léčiv, a proto se provádějí *in vitro* testy. Potenciální zjištěné interakce nacházejí uplatnění při vývoji léčiv. Mnohdy nelze interakci předpokládat či identifikovat, protože některé rostlinné preparáty obsahují větší množství složek, existují i přípravky s obsahem více než sta komponent, neznámého množství a potenciální indukci, nebo inhibici CYP, P-glykoproteinu. Dalším problémem bývá kvalita a obsah směsi. Z hlediska pacienta záleží na věku, onemocnění, renálních a jaterních funkcích. Kvalitativní předpověď interakcí závisí na léčivech a jejich farmakologických vlastnostech. Obecně vzato lze vytvořit prognózu interakce, jsou-li splněna následující kritéria: clearance léčiva probíhá v játrech; léčivo je metabolizováno pomocí CYP; játra jsou primárním orgánem clearance; léčivo nemá problémy s absorpcí /83/.

Interakce mezi léčivy a rostlinnými preparáty jsou podceňovány, vyskytují se poměrně často, o čemž svědčí následující důvody: většina pacientů (70 %) neřeší užívání rostlinných preparátů se svým lékařem; na tyto přípravky nejsou kladeny požadavky preklinických a klinických studií; kazuistiky zabývající se rostlinnými přípravky nejsou příliš validní z důvodu nedostatečné kvalitativní

kontroly rostlin; v mnoha zemích neexistuje komplexní systém, který by zjišťoval a monitoroval nežádoucí účinky rostlin /82/.

V současné době téma je téma interakcí aktuální, a to nejen díky rozsáhlému výzkumu a vývoji nových léčiv, ale i znovuobjevování a modernizace poznatků, které byly uplatňovány a využívány v minulosti. Měl by být i nadále kladen důraz na včasnou diagnostiku a prevenci vzniku interakcí, jejichž rizika bývají většinou větší než předpokládané benefity. Bude zapotřebí provést mnoho dalších studií a testů, aby byly objasněny mnohé, do dnešní doby nepoznané a neprozkoumané příčiny vzniku interakcí. Nutná je i dokumentace jednotlivých případů, aby nedocházelo k opakovaným pochybením a nežádoucím kombinacím vedoucím ke vzniku interakcí, poškození pacienta a v neposlední řadě i zvýšeným nákladům na léčbu. V kombinaci s novými technologiemi, zvyšováním všeobecné informovanosti mezi pacienty i zdravotním personálem bude možné docílit zlepšení dosavadní situace a vyvarovat se nežádoucím, mnohdy i letálním případům interakcí mezi léčivy a přírodními preparáty rostlinného původu.

## ZÁVĚR

1. Počet interakcí mezi léčivy a rostlinnými přípravky se zvyšuje, a to v důsledku s rostoucího užívání rostlinných léčiv v rámci samoléčby v kombinaci s konvenčními léčivy, jejichž počet také neustále stoupá.
2. V období let duben 2007 – červen 2010 bylo v citované literatuře zaznamenáno 123 rostlinných druhů, které mohou způsobit pozitivní či negativní interakce při současném užití s konvenčními léčivy. Nejvyšší interakční potenciál byl zjištěn u rostlin *Hypericum perforatum* (30,96 %), *Ginkgo biloba* (15,48 %) a *Piper nigrum* (9,67 %).
3. Mezi terapeutické skupiny léčiv s nejvyšším interakčním potenciálem patří antikoagulancia (30,08 %), analgetika (včetně antipyretik, NSAID; 21,95 %) a antidiabetika (18,69 %).
4. Některé interakce mezi léčivy a rostlinnými přípravky jsou relativní a mnohdy spekulativní, závisí na mnoha faktorech vnějších i vnitřních, na interindividuálních rozdílech.
5. Problematika interakcí v celosvětovém měřítku zůstává i nadále nevyřešena. Pro zlepšení současné situace a předcházení vzniku interakcí bude nutný další výzkum a vývoj v oblasti medicíny a farmacie i dalších věd a následná realizace mezi laiky i profesionály.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. LINCOVÁ, D.; FARGHALI, H. et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Galén, 2007.
2. [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com): Stockley's Herbal Medicines Interaction; staženo ve dnech 11.11.-11.12.2009.
3. CHAVEZ, M. L.; JORDAN, M. A.; CHAVEZ, P. I.: Evidence-based drug-herbal interactions. *Life Sciences*, 2006, 78 (18), 2146-2157.
4. OH, B.; UM, C.; LEE, M.; BAE, H.; HONG, M.; SHIN, M.; KIM, Y.: The Herb Information Knowledge base – The Chip Content Database for Herbal Medicine. *Biochip Journal*, 2008, 2 (4), 274-279.
5. SOOD, A.; SOOD, R.; BRINKER, F. J.; MANN, R.; LOEHRER, L. L.; WAHNER-ROEDLER, D. L.: Potential for interactions between dietary supplements and prescription medications. *American Journal of Medicine*, 2008, 121 (3), 207-211.
6. YANG, X. X.; HU, Z. P.; DUAN, W.; ZHU, Y. Z.; ZHOU, S. F.: Drug-Herb Interactoins: Eliminating Toxicity with Hard Drug Design. *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12 (35), 1046-1051.
7. DE SMET, P. A. G. M.: Clinical risk management of herb-drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2007, 63 (3), 258-267.
8. GOLDSTEIN, L.H.; ELIAS, M.; RON-AVRAHAM, G.; BINIAURISHVILI, B. Z., KAMARGASH, I.; BRAUNSTEIN, R.; BERKOVITCH, M.; GOLIK, A.: Consuption of herbal remedies and dietary supplements amongst patiens hospitalized in medical wards. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2007, 10, 373-380.
9. LOYA, A. M.; GONZALEZ-STUART, A.; RIVERA, J. O.: Prevalence of Polypharmacy, Polyherbacy, Nutritional Supplement Use and Potential Product Interactions among Older Adults Living on the United States-Mexico Border A Descriptive, Questionnaire-Based Study. *Drugs & Aging*, 2009, 26 (5), 423-436.

10. MARLIERE, L. D. P.; RIBEIRO, A. Q.; BRANDAO, M. D. L.; KLEIN, C. H.; ACURCIO, F. D.: Herbal drug use by elderly people: results from a domiciliary survey in Belo Horizonte (MG), Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 2008, 18, 754-760.
11. ZAFFANI, S.; CUZZOLIN, L.; BENONI, G.: Herbal products: behaviors and beliefs among Italian women. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2005, 15 (5), 354-359.
12. ENGDAL, S.; KLEPP, O.; NILSEN, O. G.: Identification and Exploration of Herb-Drug Combinations Used By Cancer Patients. *Intergrative Cancer Therapies*, 2009, 8 (1), 29-36.
13. HEMAISWARYA, S.; DOBLE, M.: Potential Synergism of Natural Products in the Treatment of Cancer. *Phytotherapy Research*, 2006, 20, 239-249.
14. COHEN, L.; COHEN, M. H.; KIRKWOOD, C.; RUSSELL, N. C.: Discussing Complementary Therapies in an Oncology Setting. *Journal of the Society for Integrative Oncology*, 2007, 5 (1), 18-24.
15. ZHANG, Z. J.; KANG, W. H.; LI, Q.; TAN Q. R.: The beneficial effects of the herbal medicine Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) for mood disorders: Double-blind, placebo-controlled studies. *Journal of Psychiatric Research*, 2007, 41 (10), 828-836.
16. XIA, C. H.; SUN, J. G.; WANG, G. J.; SHANG, L. L.; ZHANG, X. X.; ZHANG, R.; PENG, Y.; WANG, X. J.; HAO, H. P.; XIE, L.; ROBERTS, M. S.: Herb-Drug Interactions: In Vivo and In Vitro Effect of Shenmai Injection, a Herbal Preparation, on the Metabolic Activities of Hepatic Cytochrome P450 3A1/2, 2C6, 1A2, and 2E1 in Rats. *Planta Medica*, 2009, 76 (3), 245-250.
17. YANG, Y. H.; CHEN, P. C.; WANG, J. D.; LEE, C. H.; LAI, J. N.: Prescription pattern of traditional Chinese medicine for climacteric women in Taiwan. *Climacteric*, 2009, 12 (6), 541-547.
18. WANG, J.; HEIJDEN, R.; SPRUIT, S.; HANKERMEIER, T.; CHAN, K.; GREEF, J.; XU, G.; WANG, M.: Quality and safety of Chinese herbal medicines

guided by a systems biology perspective. *Journal of Ethnopharmacology*, 2009, 126 (1), 31-41.

19. PAL, D.; MITRA, A.K.: MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions. *Life Sciences*, 2006, 78 (18), 2131-2145.

20. MORRIS, M. E.; ZHANG, S.: Flavonoid-drug interactions: Effects of flavonoids on ABC transporters. *Life Sciences*, 2006, 78, 2116-2130.

21. ZHOU, S. F.: Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450. *Current drug metabolism*, 2008, 9 (4), 310-322.

22. GARDINER, P.; GRAHAM, R.; LEGEDZA, A. T. R.; AHN, A. C.; EISENBERG, D. M.; PHILLIPS, R. S.: Factors associated with herbal therapy use by adults in the United States. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2007, 13 (2), 22-28.

23. BORRELLI, F.; CAPASSO, R.; IZZO, A. A.: Garlic (*Allium sativum L.*): Adverse effects and drug interactions in humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2007, 51 (11), 1386-1397.

24. PEKTHONG, D.; BLANCHARD, N.; ABADLE, C.; BONET, A.; HEYD, B.; MANTION, G.; BERTHELOT, A.; RICHERT, L.; MARTIN, H.: Effects of *Andrographis paniculata* extract and Andrographolide on hepatic cytochrome P450 mRNA expression and monooxygenase activities after *in vivo* administration to rats and *in vitro* in rat and human hepatocyte cultures. *Chemico-Biological Interactions*, 2009, 179 (2-3), 247-255.

25. SUWALSKY, M.; VARGAS, P.; AVELLO, M.; VILLENA, F.; SOTOMAYOR, C.P.: Human erythrocytes are affected *in vitro* by flavonoids of *Aristolochia chilensis* (Maqui) leaves. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 363, 85-90.

26. HANSEN, T. S.; NILSEN, O. G.: *Echinacea purpurea* and P-Glycoprotein Drug Transport in Caco-2 Cells. *Phytotherapy Research*, 2009, 23 (1), 86-91.

27. OFOKANSI, K. C.; MBANEFO, A. N.; OFOKANSI, M. N.; ESIMONE, C. O.: Antibacterial Interaction of Crude Methanol Extract of *Garcinia cola* Seed

with Gatifloxacin. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2008, 7 (4), 1159-1165.

28. FAN, L.; TAO, G. Y.; WANG, G.; CHEN, Y.; ZHANG, W.; HE, Y. J.; LI, Q.; LEI, H. P.; JIANG, F.; HU, D. L.; HUANG, Y. F.; ZHOU, H. H.: Effects of *Ginkgo biloba* Extract Ingestion on the Pharmacokinetics of Talinolol in Healthy Chinese Volunteers. Annals of Pharmacotherapy, 2009, 43 (5), 944-949.

29. FAN, L.; MAO, X. Q.; TAO, G. Y.; WANG, G.; JIANG, F.; CHEN, Y.; LI, Q.; ZHANG, W.; LEI, H. P.; HU, D. L.; HUANG, Y. F.; WANG, D.; ZHOU, H. H.: Effects of *Schisandra chinensis* extract and *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers. Xenobiotica, 2009, 39 (3), 249-254.

30. TANG, J. L.; SUN, J.; ZHANG, Y. Q.; LI, L.; CUI, F. D.; HE, Z. G.: Herb-drug interactions: Effect of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. Food and Chemical Toxicology, 2007, 45 (12), 2441-2445.

31. TAKI, Y.; YAMAZAKI, Y.; SHIMURA, F.; YAMADA, S.; UMEGAKI, K.: Time-Dependent Induction of Hepatic Cytochrome P450 Enzyme Activity and mRNA Expression by Bilobalide in Rats. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009, 109, 459-462.

32. GREENBLATT, D. J.; MOLTKE, L. L.; LUO, Y.; PERLOFF, E. S.; HORAN, K. A.; BRUCE, A.; REYNOLDS, R. C.; HARMATZ, J. S.; AVULA, B.; KHAN, I. A.; GOLDMAN, P.: *Ginkgo biloba* Does Not Alter Clearance of Flurbiprofen, a Cytochrome P450-2C9 Substrate. Journal of Clinical Pharmacology, 2006, 46 (2), 214-21.

33. LAN, K.; HE, J. L.; TIAN, Y.; TAN, F.; JIANG, X. H.; WANG, L.; YE, L. M.: Intra-herb pharmacokinetics interaction between quercetin and isorhamnetin. Acta Pharmacologica Sinica, 2008, 29 (11), 1376-1382.

34. MORENO, S. R. F.; CARVALHO, J. J.; NASCIMENTO, A. L.; PEREIRA, M.; ROCHA, E. K.; OLEJ, B.; CALDAS, L. Q. A.; BERNARDO-FILHO, M.: Experimental model to assess possible medicinal herb interaction with a radiobiocomplex: Qualitative and quantitative analysis of kidney, liver and



duodenum isolated from treated rats. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, 45 (1), 19-23.

35. SCHROFELBAUER, B.; RAFFETSEDER, J.; HAUNER, M.; WOLKERSTORFER, A.; ERNST, W.; SZOLAR, O. H. J.: Glycyrrhizin, the main active compound in liquorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signalling. *Biochemical Journal*, 2009, 421, 473-482.

36. TANG, J. C.; SONG, X. H.; ZHU, M.; ZHANG, J. N.: Study on the Pharmacokinetics Drug-Drug Interaction Potential of *Glycyrrhiza uralensis*, a Traditional Chinese Medicine, with Lidocaine in Rats. *Phytotherapy Research*, 2009, 23 (5), 603-607.

37. LI, S. J.; WANG, F.; ZHAO, J. J.; CHEN, H.; WU, J. G.: Study on the interactions between *Rhizoma coptidis* and *Radix glycyrrhizae*. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2007, 27 (4), 730-734.

38. NIWA, K.; LIAN, Z.; ONOGI, K.; YUN, W.; TANG, L.; MORI, H.; TAMAYA, T.: Preventive effects of glycyrrhizin on estrogenrelated endometrial carcinogenesis in mice. *Oncology reports*, 2007, 17 (3), 617-622.

39. YASUE, H.; ITOH, T., MIZUNO, Y.; HARADA, E.: Severe Hypokalemia, Rhabdomyolysis, Muscle Paralysis and Respiratory Impairment in a Hypertensive Patient Taking Herbal Medicines Containing Licorice. *Internal Medicine*, 2007, 46, 575-578.

40. IIDA, R.; OTSUKA, Y.; MATSUMOTO, K.; KURIYAMA, S.; HOSOYA, T.: Pseudoaldosteronism due to the concurrent use of two herbal medicines containing glycyrrhizin: interaction of glycyrrhizin with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2006, 10 (2), 131-135.

41. WILL-SHAHAB, L.; BAUER, S.; KUNTER, U.; ROOTS, I.; BRATTSTROM, A.: St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2009, 65 (5), 541.

42. SARRIS, J.; KAVANAGH, D. J.; DEED, G.; BONE, K. M.: St John's wort and Kava in treating major depressive disorder with comorbid anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled pilot trial. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental*, 2009, 24 (1), 41-48.
43. DASGUPTA, A.; HOVANETZ, M.; OLSEN, M.; WELLS, A.; ACTOR, J. K.: Drug-herb interaction: effect of St John's wort on bioavailability and metabolism of procainamide in mice. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2007, 131 (7), 1094-8.
44. BELL, E. C.; RAVIS, W. R.; LLOYD, K. B.; STOKES, T. J.: Effects of St. John's Wort Supplementation on Ibuprofen Pharmacokinetics. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2007, 41 (2), 229-234.
45. GUTMANN, H.; POLLER, B.; BÜTER, K. B.; PFRUNDER, A.; SCHAFFNER, W.; DREWE, J.: *Hypericum perforatum*: Which Constituents may Induce Intestinal MDR1 and CYP3A4 mRNA Expression? *Planta Medica* 2006, 72, 685-690.
46. SCHULZ, V.: Safety of St. John's Wort extract compared to synthetic antidepressants. *Phytomedicine*, 2006, 13 (3), 199-204.
47. SEGAL, R.; PILOTE, L.: Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *Canadian Medical Association Journal*, 2006, 174 (9), 1281-1282.
48. NIVITABISHEKAM, S. N.; ASAD, M.; PRASAD, V. S.: Pharmacodynamic interaction of *Momordica charantia* with rosiglitazone in rats. *Chemico-Biological interactions*, 2009, 177 (3), 247-253.
49. CHIN, J. H.; MAHFOUDH, M.; ABAS, H. H.: Interactions of *Orthosiphon stamineus* and *Morinda citrifolia* with hepatic aminopyrine metabolism by CYP3A in rats. *Pharmacognosy Magazine*, 2009, 5 (17), 55-60.
50. XIE, Y.; ZHOU, H.; WONG, Y. F.; XU, H. X.; JIANG, Z. H.; LIU, L.: Study on the pharmacokinetics and metabolism of paeonol in rats treated with pure paeonol and an herbal preparation containing paeonol by using HPLC-DAD-MS method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis*, 2008, 46 (4), 748-756.

51. HUANG, S. P.; LIN, L. C.; WU, Y. T.; TSAI, T. H.: Pharmacokinetics of kadsurenone and its interaction with cyklosporin A in rats using a combined HPLC and microdialysis system. *Journal of Chromatography B-analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2009, 877 (3), 247-252.
52. FU, P. P.; XIA, Q. S.; GUO, L.; YU, H.; CHAN, P. C.: Toxicity of kava kava. *Journal of Environmental Science and Health Part C-Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 2008, 26 (1), 89-112.
53. GURLEY, B. J.; SWAIN, A.; BARONE, G. W.; WILLIAMS, D. K.; BREEN, P.; YATES, C. R.; STUART, L. B.; HUBBARD, M. A.; TONG, Y.; CHEBOYINA, S.: Effect of Goldenseal (*Hydrastis canadensis*) and Kava Kava (*Piper methysticum*) Supplementation on Digoxin Pharmacokinetics in Humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 2007, 35 (2), 240-245.
54. LIM, S. T. S.; DRAGULL, K.; TANG, C. S.; BITTENBENDER, H. C.; EFIRD, J. T.; NERURKAR, P.V.: Effects of kava alkaloid, pipermethystine, and kavalactones on oxidative stress and cytochrome P450 in F-344 rats. *Toxicological Sciences*, 2007, 97 (1), 214-221.
55. PANOSSIAN, A.; HOVHANNISYAN, A.; ABRAHAMYAN, H.; GABRIELYAN, E.; WIKMAN, G.: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Interaction of *Rhodiola rosea* SHR-5 Extract with Warfarin and Theophylline in Rats. *Phytotherapy Research*, 2009, 23 (3), 351-357.
56. LIMA, C. F.; FERNANDES-FERREIRA, M.; PEREIRA-WILSON, C.: Drinking of *Salvia officinalis* tea increases CCl<sub>4</sub> – induced hepatotoxicity in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, 45 (3), 456-464.
57. LAI, L.; HAO, H.; WANG, O.; ZHENG, C.; ZHOU, F.; LIU, Y.; WANG, Y.; YU, G.; KANG, A.; PENG, Y.; WANG, G.; CHEN, X.: Effects of Short-term and Long-term Pretreatment of *Schisandra lignans* on Regulating Hepatic and Intestinal CYP3A in Rats. *Drug Metabolism & Disposition*, 2009, 37, 2399-2407.
58. XIN, H. W.; WU, X. C.; LI, Q.; YU, A. R.; ZHU, M.; SHEN, Y.; SU, D.; XIONG, L.: Effects of *Schisandra sphenanthera* extract on the pharmacokinetics

of tacrolimus in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2007, 64 (4), 469-475.

59. CHANG, J. C.; WU, Y. T.; LEE, W. C.; LIN, L. C.; TSAI, T. H.: Herb-drug interaction of silymarin or silibinin on the pharmacokinetics of trazodone in rats. *Chemicobiological Interactions*, 2009, 182 (2-3), 227-232.

60. WU, J. W.; LIN, L. C.; TSAI, T. H.: Drug-drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *Journal of Ethnopharmacology*, 2009, 121 (2), 185-193.

61. NAKAO, M.; MURAMOTO, Y.; HISADOME, M.; YAMANO, N.; SHOJI, M.; FUKUSHIMA, Y.; SARUWATARI, J.; NAKAGAWA, K.: The effect of Shoseiryuto, a traditional Japanese medicine, on cytochrome P450s, N-acetyltransferase 2 and xantine oxidase, in extensive or intermediate metabolizers of CYP2D6. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2007, 63 (4), 345-53.

62. UENG, Y. F.; CHEN, C. C.; TSAI, C. C.; SOUČEK, P.: Differential inductive profiles of hepatic cytochrome P450s by the extracts of *Sophora flavescens* in male and female C57BL/6JNarl mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 2009, 126 (3), 437-46.

63. GRIFFITHS, A. P.; BEDDALL, A.; PEGLER, S.: Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. *Journal of the Royal Society for the Promotion of Health*, 2008, 128 (6), 324-326.

64. XIA, C. H.; SUN, J. G.; WANG, G. J.; SHANG, L. L.; ZHANG, X. X.; ZHANG, R.; WANG, X. J.; HAO, H. P.; XIE, L.: Differential effect of Shenmai injection, a herbal preparation, on the cytochrome P450 3A-mediated 1-hydroxylation and 4-hydroxylation of midazolam. *Chemico-Biological Interactions*, 2009, 180 (3), 440-448.

65. BADRELDIN, H. A.; BLUNDEN, G.; TANIRA, M. O.; NEMMAR, A.: Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46 (2), 409-420.

66. TAKAHASHI, T.; KAKU, T.; SATO, T.; WATANABE, K.; SATO, J.: Effects of *Acanthopanax senticosus* HARMS extract on drug transport in human intestinal cell line Caco-2. *Journal of Natural Medicines*, 2010, 64, 55-62.
67. CARRASCO, M. C.; VALLEJO, J. R.; PARDO-DE-SANTAYANA, M.; PERAL, D.; MARTIN, M. A.; ALTIMIRAS, J.: Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passifora incarnata* L. in a Patient Treated with Lorazepam. *Phytotherapy Research*, 2009, 23 (12), 1795-1796.
68. TRUONG, T. M.; FUMIE, N.; CHUYEN, N. V.: Antioxidant activities and hypolipidemic effects of an aqueous extract from flower buds of *Cleistocalyx Operculatus* (Roxb.) merr. and perry. *Journal of Food Biochemistry*, 2009, 33 (6), 790-807.
69. ZHOU, H. B.; SHEN, Q.; ZHANG, S. S.; YE, B. X.: Combination of Methotrexate and Emodin Interacting with DNA. *Analytical Letters*, 2009, 42 (10), 1418-1429.
70. MILLS, S.; BONE, K.: *The Essential Guide to Herbal Safety*. Elsevier: Churchill Livingstone, 2005, 37-645.
71. HUANG, S. S.; SUNG, S. H.; CHIANG, C. E.: Chitosan potentiation of warfarin effect. *Annals of Pharmacotherapy*, 2007, 41 (11), 1912-1914.
72. ARUNA, D.; NAIDU, M. U. R.: Phyrmacodynamic interaction studies of *Ginkgo biloba* with cilostazol and clopidrogel in healthy human subjects. *British Journal of Pharmacology*, 2007, 63 (3), 333-338.
73. JIANG, W.; WANG, X.; XU, X.; KONG, L.: Effects of *Schisandra splenanthera* on the concentration of tacrolimus in the blood of liver transplant patients. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2010, 48 (3), 224-229.
74. QIU, F. R.; WANG, G. J.; ZHANG, R.; SUN, J. G.; JIANG, J.; MA, Y. M.: Effect of danshen extract on the activity of CYP3A4 in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 69 (6), 656-662.

75. MADGULA, V. L. M.; AVULA, B.; PAWAR, R. S.; SHUKLA, Y. J.; KHAN, I. A.; WALKER, L. A.; KHAN, S. I.: Characterization of *in vitro* pharmacokinetic properties of hoodigogenin A from *Hoodia hordonii*. *Planta Medica*, 2010, 76 (1), 62-69.
76. LEI, G. H.; LIU, L. T.; DAI, X. T.; WEI, Y. M.; GONG, B. L.: Investigation on the Competition of ferulic acid and paeonol with human serum albumin by high-performance affinity chromatography. *Acta Chimica Sinica*, 2010, 68 (1), 55-61.
77. LU, Z. L.; CHEN, W. Y.; VILJOEN, A.; HAMMAN, J. H.: Effect of sinomenine on the *in vitro* intestinal epithelial transport of selected compounds. *Phytotherapy Research*, 2010, 24 (2), 211-218.
78. BRANTLEY, S. J.; OBERLIES, N. H.; KROLL, D. J.; PAINE, M. F.: Two flavolignans from milk thistle (*Silybum marianum*) inhibit CYP2C9-mediated warfarin metabolism at clinically achievable concentrations. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2010, 332 (3), 1081-1087.
79. WANG, X.; LEE, W. Y. W.; OR, P. M. Y.; YEUNG, J. H. K.: Pharmacokinetic interaction studies of tanshinones with tolbutamide, a model CYP2C11 probe substrate, using liver microsomes, primary hepatocytes and *in vivo* in the rat. *Phytomedicine*, 2010, 17 (3-4), 203-211.
80. ABDUL, M. I. M.; JIANG, X.; WILLIAMS, K. M.; DAY, R. O.; ROUFOGALIS, B. D.; LIAUW, W. S.; XU, H.; MCLACHLAN, A. J.: Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in subjects. *British Journal of Pharmacology*, 2008, 154 (8), 1691-1700.
81. IZZO, A. A.; ERNST, E.: Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*, 2009, 69 (13), 1777-1798.
82. HU, Z.; YANG, X.; HO, P. C. L.; CHAN, S. Y.; HENG, P. W. S.; CHAN, E.; DUAN, W.; KOH, H. L.; ZHOU, S.: Herb-drug interactions. *Drugs*, 2005, 65 (9), 1239-1282.

83. ZHOU S. F.; ZHOU, Z. W.; LI, C. G.; CHEN, X.; YU, X.; XUE, C. C.; HERINGTON, A.: Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discovery Today*, 2007, 12 (15-16), 664-673.
84. FAN, L.; WANG, J. C.; JIANG, F.; TAN, Z. R.; CHEN, Y.; LI, Q.; ZHANG, W.; WANG, G.; LEI, H. P.; HU, D. L.; WANG, D.; ZHOU, D. D.: Induction of cytochrome P450 2B6 activity by the herbal medicine baicalin as measured by bupropion hydroxylation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2009, 65 (4), 403-409.
85. MODARAI, M.; YANG, M.; SUTER, A.; KORTENKAMP, A.; HEINRICH, M.: Metabolomic profiling of liquid echinacea medicinal products with in vitro inhibitory effects on cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). *Planta Medica*, 2010, 76 (4), 378-385.
86. DASGUPTA, A.; BERNARD, D. W.: Herbal remedies: Effects on clinical laboratory tests. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 2006, 130 (4), 521-528.
87. LEE, S. S.; ZHANG, B.; HE, M. L.; CHANG, V. S. C.; KUNG, H. F.: Screening of active ingredients of herbal medicine for interaction with CYP450 3A4. *Phytotherapy Research*, 2007, 21 (11), 1096-1099.
88. ETHERIDGE, A. S.; BLACK, S. R.; PATEL, P. R.; SO, J.; MATHEWS, J. M.: An *in vitro* evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, *Ginkgo biloba*, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents. *Planta Medica*, 2007, 73, 731-741.
89. ZHOU, S. F.; XUE, C. C.; YU, X. Q.; WANG, G.: Metabolic activation of herbal and dietary constituents and its clinical and toxicological implications: an update. *Current Drug Metabolism*, 2007, 8 (6), 526-553.
90. ZHOU, S. F.; XUE, C. C.; YU, X. Q.; LI, C.; WANG, G.: Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome p450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2007, 29 (6), 687-710.

91. NAGAI, M.; FUKAMACHI, T.; TSUJIMOTO, M.; OGURA, K.; HIRATSUKA, A.; OHTANI, H.; HORI, S.; SAWADA, Y.: Inhibitory effects of herbal extracts on the activity of human sulfotransferase isoform sulfotransferase 1A3 (SULT1A3). *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2009, 32 (1), 105-109.
92. TIRONA, R. G.; BAILEY, D.G.: Herbal product-drug interactions mediated by induction. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2006, 61 (6), 677-681.
93. ZATLOUKALOVÁ, L.: Interakce mezi léky a léčivými rostlinami. Diplomová práce, FaF UK HK, 2007.
94. <http://www.umm.edu/altmed/articles/licorice-000262.htm> (staženo 25. 8. 2010)
95. <http://www.farmakologie.net/docs/interakcevp1.htm> (staženo 25. 8. 2010)



## ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra farmakognozie  
Kandidát: Kateřina Kavková  
Konzultant: Doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.

Název rigorózní práce:

Interakce mezi léky, léčivými rostlinami a látkami přírodního původu

V této rigorózní práci je zpracován přehled o interakcích, které vznikají následkem současného užití léčiv a léčivých rostlin, nebo látek přírodního původu. Citovaná literatura zahrnuje články z odborných časopisů (British Journal of Clinical Pharmacology), periodik a internetových databází (Web of Science, Science Direct) v období duben 2007 – červen 2010. Ze všech 123 uvedených rostlin bylo nejvíc interakcí zaznamenáno u rostlin *Hypericum perforatum* (30,96 %), *Ginkgo biloba* (15,48 %) a *Piper nigrum* (9,67 %). Z terapeutických skupin nejvíce interagují rostliny s antikoagulancii (30,08 %), zejména warfarinem, dále s analgetiky včetně antipyretik a NSAID (21,95 %) a s antidiabetiky (18,69 %). V předchozím období 2002 – 2007 měly vedoucí postavení v interakcích tyto rostlinné druhy: *Hypericum perforatum*, *Panax ginseng* a *Ginkgo biloba*, z terapeutických skupin antikoagulancia, antihypertenziva a antiagregancia (kyselina acetylsalicylová). Interakce mohou být ovlivněny interindividuálními rozdíly, prostředím, citlivostí metod, koncentrací testovaných látek. Počet interakcí se neustále zvyšuje, mnohé z nich nebyly zatím zjištěny nebo blíže zkoumány. Bude zapotřebí provést mnoho dalších testů a studií, zvýšit informovanost, snížit výskyt pochybení mezi laiky i profesionály a dokumentovat nově zjištěné interakce mezi léčivy a přírodními preparáty.

## ABSTRACT

Charles University in Prague  
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové  
Department of Pharmacognosy  
Candidate: Kateřina Kavková  
Consultant: Doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.

Title of Thesis:

Interactions between drugs, medicinal plants and substances of natural origin

This rigorous thesis created overview of herb-drug interactions. Cited literature includes articles published in the journals (British Journal of Clinical Pharmacology), periodicals and internet databases (Web of Science, Science Direct) since April 2007 till June 2010. Of the total 123 medicinal plants the largest amount of interactions was recorded at *Hypericum perforatum* (30,96 %), *Ginkgo biloba* (15,48 %), *Piper nigrum* (9,68 %). Herbs interact mostly with anticoagulants (30,08 %), especially thanks to warfarin; analgetics including antipyretics and NSAIDs (21,95 %); and antidiabetics (18,69 %). In the period 2002 – 2007 the leader interaction position had anticoagulants, too, followed by antihypertensives and acetylsalicyl acid. Interactions can be influenced by interindividual differences, at the test-level there depends on test-sensitivity, concentration of tested drugs and herbs. The number of interactions is increasing. It is necessary to deal with interactions, increase know-how, reduce mistakes among patients and health-care professionals and document new herb-drug interactions.