

Pregledni prispevek/Review article

POMEMBNE INTERAKCIJE NEKATERIH ZDRAVILNIH RASTLIN Z ZDRAVILI

IMPORTANT HERB-DRUG INTERACTIONS

Javor Kac, Aleš Mlinarič

Katedra za farmacevtsko biologijo, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Prispelo 2004-04-06, sprejeto 2004-07-12; ZDRAV VESTN 2004; 73: 667-71

Ključne besede: zdravilne rastline; zdravila; interakcije; učinkovine

Izvleček – Izhodišča. Zdravilne rastline so že od nekdaj zelo priljubljene za samozdravljenje, ker dajejo zaradi naravnega izvora uporabnikom občutek varnosti. Pri sočasni uporabi zdravilnih rastlin in drugih zdravilnih učinkovin pa lahko prihaja do interakcij. Tako lahko pride do povečanega ali zmanjšanega farmakološkega ali toksičnega učinka učinkovin rastlinskega ali sinteznega izvora. Zaskrbljuje je dejstvo, da bolniki uživajo zdravila naravnega izvora skupaj z zdravili, predpisanimi na recept ali izdanimi brez recepta, o tem pa zdravnik ni obveščen.

Zaključki. Veliko zdravilnih rastlin vpliva na delovanje številnih zdravil. Zdravilne rastline, ki najpogosteje nastopajo v interakcijah z ostalimi zdravili, so šentjanževka (*Hypericum perforatum*), česen (*Allium sativum*), ginko (*Ginkgo biloba*), ginseng (*Panax ginseng*), kava kava (*Piper methysticum*) in grenivka (*Citrus paradisi*). Možnost zapletov je večja pri bolnikih, ki čakajo na operacijo oziroma so jo prestali, saj ti običajno prejema več zdravil hkrati. Občutljivi na interakcije so tudi bolniki po presaditvah organov, tisti, ki jemljejo anti-koagulate, ter bolniki, ki prejema antiretrovirusne učinkovine. Zdravniki bi zato pri predpisovanju zdravil in pred operacijo morali imeti v mislih tudi možnost interakcij z zdravilnimi rastlinami, ki jih bolniki po navadi jemljejo za samozdravljenje. Bolnike bi morali vprašati o jemanju v prispevku naštetih zdravilnih rastlin in jih opozarjati na nevarnosti sočasnega jemanja z zdravili, predpisanimi na recept ali izdanimi brez recepta.

Uvod

Zdravljenje bolezni z uporabo zdravilnih rastlin sega daleč v začetke človeške civilizacije. Tudi danes so zdravilne rastline za zdravljenje zelo priljubljene, zlasti zato, ker dajejo zaradi naravnega izvora uporabnikom občutek varnosti. Za nekatere zdravilne rastline so tudi v raziskavah dokazali učinkovitost in varnost. V raziskavi, izvedeni v Združenih državah Amerike med 500 ženskami, starimi od 40 do 60 let, so ugotovili, da jih 79% uporablja prehranska dopolnila rastlinskega izvora, od tega 37% vsak dan. Kar 70% jih svojega zdravnika ne obvesti o uporabi (1). Raziskava v ZDA, ki je zajela več kot tisoč bolnikov pred operacijo, je pokazala, da prehranska dopolnila jemlje 64% bolnikov, najpogostejše zdravilne rastline

Key words: medicinal plants; drugs; herb-drug interactions

Abstract – Background. Herbal medicines have been popular for self-medication for a long time. Patients consider them to be safe because of their natural origin. Concurrent use of herbal medicines with other drugs can lead to interactions that are manifested as amplified or reduced pharmacological or toxic effect of any of the pair. It is worrying that patients use herbal medicines with prescribed or OTC drugs without informing the physician.

Conclusions. Many herbal medicines influence the action of numerous drugs. Medicinal plants most often involved in the interactions are St. John's wort (*Hypericum perforatum*), garlic (*Allium sativum*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), ginseng (*Panax ginseng*), kava kava (*Piper methysticum*), and grapefruit (*Citrus paradisi*). Dangerous interactions are more likely to occur in perioperative patients as they use many prescribed drugs at the same time. Also sensitive to interactions are transplant patients, patients on anticoagulants and HIV patients receiving antiretroviral therapy. Physicians should consider possible interactions with herbal medicines when prescribing drugs and before operations. Patients should be asked if they use any of the above listed herbs. Physicians should warn them about the dangers of simultaneous use of those herbs and prescribed or OTC drugs.

pa so bile česen, ginko in šentjanževka (2). Podobna je slika uporabe zdravilnih rastlin v Sloveniji. Od 184 anketiranih odraslih jih je 72% uporabljalo zdravilne rastline (3). V drugi anketi sta sodelovala 202 bolnika, med njimi jih je 72% kupilo rastlinski zdravilni pripravek v šestih mesecih. Kar tri četrtine anketirancev bi se za nakup rastlinskih zdravilnih pripravkov odločilo, ker mislijo, da je naraven in zato neškodljiv (4). V Sloveniji najpogosteje uporabljane zdravilne rastline so kamilica, borovnica, žajbelj, rman, poprova meta, šentjanževka, bezeg in lipa (3, 4). Ameriški trg z zdravilnimi rastlinami je bil leta 2002 ocenjen na skoraj 300 milijonov dolarjev, medtem ko so svetovni trg zdravilnih rastlin leta 1997 ocenjevali na 16,5 milijarde dolarjev (5, 6).

Pri sočasni uporabi zdravilnih rastlin in drugih zdravilnih učinkovin lahko prihaja do interakcij. Tako lahko pride do povečanja ali zmanjšanja farmakološkega ali toksičnega učinka učinkovin rastlinskega ali sinteznega izvora. Zaskrbljujoče je dejstvo, da bolniki uživajo zdravila naravnega izvora skupaj z zdravili, predpisanimi na recept ali izdanimi brez recepta, o tem pa zdravnik ni obveščen. Podobno je pri uživanju zdravil rastlinskega izvora pred operacijami. Razlogi za to so različni. Prepogosto zdravnik o jemanju rastlinskih zdravil bolnika ne vpraša. Bolniki o jemanju takih zdravil ne povedo, ker večinoma menijo, da niti ne gre za zdravila, zato je jemanje povsem varno. Nekateri bolniki se bojijo povedati zdravniku, ker menijo, da gre za alternativno zdravljenje. V prispevku bomo skušali pojasniti, da je hkratno jemanje nekaterih zdravil in pripravkov rastlinskega izvora lahko nevarno. Opozorili bomo tudi, da mora biti zdravnik nujno seznanjen o bolnikovem jemanju pripravkov iz zdravilnih rastlin pred operativnim posegom in zlasti pri jemanju nekaterih skupin zdravil.

Pregled zdravilnih rastlin z interakcijami

Interakcije z zdravili, ki delujejo na srce in ožilje

Znane so interakcije nekaterih zdravilnih rastlin z antikoagulantami (varfarinom), inhibitorji agregacije trombocitov (acetilsalicilno kislino), kardiotioničnimi glikozidi (digoksinom), blokatorji kalcijevih kanalčkov, zaviralci HMG-CoA-reduktaze (statini) ter nekaterimi drugimi učinkovinami z delovanjem na srce in ožilje.

Ginko (*Ginkgo biloba*) uporabljamo pri motnjah pomnjenja, Alzheimerjevi bolezni in pri različnih motnjah cirkulacije, ker vsebuje snovi (ginkolidi, bilobalid in flavonoidi), ki povečajo vazodilatacijo in pretok krvi v kapilarah. Učinkovine iz ginka zavirajo receptorje za dejavnik aktivacije trombocitov (PAF, platelet activating factor) in zmanjšajo strjevanje krvi, vendar pri raziskavah na zdravih prostovoljcih niso opazili kliničnega učinka (7–9). V dveh poročilih omenjajo pojav spontanega krvavenja pri bolnikih, ki sta jemala varfarin ali acetilsalicilno kislino hkrati s pripravkom iz ginka (7, 10). V literaturi so opisani tudi štirje primeri spontanih krvavitev, ki so jih povezali z dolgotrajnim uživanjem ginka (9). Ginko lahko vpliva tudi na učinke blokatorjev kalcijevih kanalčkov. Z raziskavami na poskusnih živalih so ugotovili, da ginko inducira citokrome P450 in glutathion-S-transferazo, zaradi česar je bil hipotenzivni učinek nikardipina pri podganah zmanjšan (11). Česen (*Allium sativum*) se uporablja za zniževanje koncentracije holesterola in zniževanje krvnega tlaka, preprečevanje aterosklerotičnih procesov in izboljšanje krvnega obtoka. Med druge zapletene učinke na srce in ožilje spada tudi zaviranje strjevanja krvi (7, 12). Opisana sta dva primera, pri katerih je hkratno uživanje česna in varfarina povzročilo povečanje INR (International Normalized Ratio, to je razmerje med protrombinskim časom pri bolniku in kontrolnim vzorcem plazme). Na osnovi nekaterih poročil je videti, da uživanje česna poveča tveganje za krvavenje po kirurških posegih, opisani pa so tudi primeri spontanih krvavitev (7, 9, 13). Zaradi omenjenih učinkov so mogoče tudi interakcije z zdravili, pri katerih se kot neželen učinek pojavlja zmanjšano strjevanje krvi (npr. nesteroidni antirevmatiki, tiklopidin itd.) (12).

Pri sočasnem jemanju šentjanževke (*Hypericum perforatum*) in drugih zdravil prihaja do pomembnih interakcij. Gre predvsem za učinkovine, ki se presnavljajo s citokromi P450 ali prenašajo z glikoproteinom P (7). Evropska agencija za vrednotenje zdravil EMEA je leta 2000 podala izjavo o nevarnosti interakcij nekaterih zdravil iz te skupine (digoksina in varfarina) s šentjanževko (14). Nevarnost interakcij obstaja tudi z nekaterimi inhibitorji HMG-CoA-reduktaze (simvastatin, lovastatin, cerivastatin in atorvastatin), ki se presnavljajo s cito-

kromom P450 3A4 (15). Ugotovili so namreč, da šentjanževka zaradi indukcije citokromov P450 (pospeši presnovo učinkovin) in glikoproteina P (zmanjša absorpcijo in pospeši izločanje učinkovin) znatno zniža plazemske koncentracije teh učinkovin (7).

Ginseng (*Panax ginseng*) uporabljajo pri srčnem popuščanju, miokardnem infarktu in sladkorni bolezni (12), pa tudi za izboljšanje vitalnosti, delovanja imunskega sistema, kognitivnih in telesnih zmogljivosti ter spolne zmogljivosti (16). Dokazali so tudi antioksidativne lastnosti ginsenga (12). Pri hkratnem jemanju ginsenga z varfarinom lahko pride do znižanja INR, čeprav pri poskusih na podganah niso opazili vpliva na farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina (13). Pri nekaterih bolnikih je prišlo do krvavitev celo pri jemanju samega ginsenga (9).

Grenivko (*Citrus paradisi*) in njen sok vsakodnevno uživa mnogo ljudi, saj so ugotovili, da njene učinkovine (predvsem flavonoidi: naringenin, naringin, kvercetin, kemferol) zavirajo razvoj ateroskleroze in delitev rakavih celic. Vendar pa sestavine grenivke inhibirajo citokrome P450, zato vplivajo na presnovo učinkovin, ki se presnavljajo s temi encimi. Tako so zaznali klinično pomembno povišanje krvnih koncentracij kalcijevih antagonistov (felodipin, pranidipin, nisoldipin, amlodipin in nifedipin), pri katerih lahko pride tudi do dvakratnega povečanja biološke uporabnosti. Pomembne so tudi interakcije z nekaterimi inhibitorji HMG-CoA-reduktaze (atorvastatin, lovastatin, simvastatin). Pri zdravljenju z naštetimi učinkovinami naj bolniki ne bi pili soka iz grenivke ali uživali sadeža (17).

Korenino sladkega korena (*Glycyrrhiza glabra*) uporabljamo za olajševanje izkašljevanja ter pri bronhitisu in gastritisu. Droga vsebuje triterpenske saponine (do 15%), med njimi je tudi glicirizin. Ta je zelo sladkega okusa. Pomembni so tudi flavonoidi in izoflavonoidi, ki so odgovorni za protivnetni učinek in delovanje proti razjedam (18). Zaradi povečanega izločanja kalijevih ionov pri uživanju sladkega korena je mogoča interakcija s kardiotioničnimi glikozidi, pri čemer lahko pride do pojavnosti aritmij, palpitacij, slabosti in bolečin v trebuhu. Prav tako lahko zaradi dodatne izgube kalija pride do interakcije s tiazidnimi diuretiki (19, 20).

Efedra (*Ephedra sinica*), tudi Ma huang, je priljubljena droga, ki jo reklamirajo v izdelkih za hujšanje, v pripravkih za športnike in celo kot »herbal ecstasy«. Glavna učinkovina v drogi, alkaloid efedrin, deluje kot simpatomimetik s stimulativnim učinkom na centralni živčni sistem. Od učinkov na srce in ožilje sta pomembna kronotropni in antihipotenzivni učinek. Pripravke z efedrino uporabljajo kot nazalni dekongestivi, bronhodilatatorji in stimulanse. Na slovenskem trgu je veliko izdelkov, ki vsebujejo efedro, vendar za njih ni bilo izdano dovoljenje za promet. V ZDA je zaradi pogoste uporabe prišlo do številnih neželenih učinkov, mnogo pa je bilo tudi smrti in primerov trajne invalidnosti (21–23). Ameriška agencija za hrano in zdravila, FDA, je februarja 2004 prepovedala prodajo prehranskih dopolnil, ki vsebujejo efedrin (24). Poleg neželenih učinkov lahko pride pri uživanju pripravkov z efedro tudi do interakcij z nekaterimi zdravili. Pri hkratnem jemanju srčnih spodbujevalcev lahko pride do hude hipertenzije, pri jemanju srčnih glikozidov pa obstaja tudi nevarnost pojavnosti aritmij (25).

Dong quai (*Angelica sinensis*) je droga, ki jo v tradicionalni kitajski medicini uporabljajo za lajšanje menstruacijskih težav in v menopavzi, uporabljajo pa jo tudi kot antiaritmik, antitrombotik, antiastmatik in analgetik (12). Opazili so, da je pri hkratnem jemanju varfarina in pripravkov iz te rastline prišlo do zvišanja INR in pojavnosti obsežnih modric po telesu. Spojine v drogi so namreč inhibitorji ciklooksigenaze in zmanjšajo sintezo tromboksana A₂, ki je aktivator trombocitov (10). Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) v tradicionalni kitajski medicini uporabljajo za izboljševanje pretoka krvi, predvsem pri bo-

leznih srca in ožilja. Predpisujejo jo pri angini pectoris, akutnem miokardnem infarktu ter drugih ishemičnih in trombotskih motnjah (12). Tudi pri tej drogi pride ob sočasnem jemanju varfarina do zvišanja INR in podaljšanega protrombinskega časa. Do interakcije pride zaradi kumarinov, ki so prisotni v drogi in delujejo aditivno z varfarinom (10).

Glog (*Crataegus* spp.) je učinkovit pri zdravljenju srčnega popuščanja, angine pectoris in bolezni koronarnih žil. Za njegov učinek so odgovorni procianidini in flavonoidi. Glog lahko stopnjuje učinek srčnih glikozidov, zato je treba pri sočasnem jemanju gloga in blokatorjev beta lahko pride do hipertenzije (18). Učinkovine v glogu naj bi tudi vplivale na delovanje glikoproteina P, kar bi lahko privedlo do interakcij z učinkovinami, ki so substrati za glikoprotein P. Z raziskavo, v kateri so proučevali farmakokinetično interakcijo gloga z digoksinom, so ugotovili, da v uporabljenih odmerkih ni prišlo do interakcije (26).

Črni in podolgovati poper (*Piper nigrum* in *P. longum*) uporabljajo kot začimbo ter pri prebavnih motnjah in nevralgiji (dermalna uporaba), imata pa tudi protimikrobno in insekticidno delovanje. Med spojinami ostrega okusa je glavni amid piperin. Zanj so dokazali, da poveča biološko uporabnost propranolola, najverjetneje zaradi povečane absorpcije in inhibicije citokromov P450 in glikoproteina P (27–29).

Seme afriškega trpotca (*Plantago afra*) uporabljamo kot odvajalo, saj vsebuje sluzi, ki v vodi nabrekajo. Droga vpliva na absorpcijo nekaterih učinkovin. Opazili so zmanjšanje biološke uporabnosti srčnih glikozidov (30).

Izvečki brokolija (*Brassica oleracea* var. *italica*) so trenutno tudi pri nas izjemno priljubljeni in jih tržijo za preprečevanje raka. Številne rastline iz družine križnic (Brassicaceae) namreč vsebujejo glukozinolate, glikozide izotiocianatov. Zanje so ugotovili, da preprečijo aktiviranje nekaterih karcinogenov tako, da inducirajo konjugacijske encime ter inhibirajo oksidacijske encime, so pa tudi antioksidanti (31). Zelje (*Brassica oleracea* var. *capitata*) in brstični ohrovt (*Brassica oleracea* var. *gemmifera*) vsebujeta tudi veliko vitamina K, ta sodeluje pri strjevanju krvi. Zato se učinek varfarina in drugih anti-koagulantov zmanjša (32).

Ekstrakt iz semena divjega kostanja (*Aesculus hippocastanum*) je uporaben za zdravljenje kronične venske insuficience. Za učinek je odgovoren escin, zmes triterpenskih glikozidov (12). Do interakcij bi lahko prišlo z zdravili, ki vplivajo na strjevanje krvi, vendar o primerih ne poročajo (33).

Interakcije z zdravili, ki delujejo na centralni živčni sistem

Opazili so interakcije zdravilnih rastlin s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (paroksetinom, sertralinom), zaviralci monoaminske oksidaze (fenelzinom), benzodiazepini (alprazolamom, lorazepamom, bromazepamom, triazolamom) in drugimi antidepresivi (amitriptilinom, trazodonom) ter antiepileptiki (karbamazepinom, fenitoinom).

Kava kava (*Piper methysticum*) je zelo učinkovit anksiolitik. Bolniki jo dobro prenašajo, saj so v terapevtskih odmerkih neželeni učinki zelo redki (34). V zadnjih letih so ugotovili nekaj primerov jetrne odpovedi, ki bi bile lahko povezane z jemanjem pripravkov iz kava kave. Nekatere zahodnoevropske države so zato prepovedale trženje pripravkov iz kava kave (35, 36). Ima tudi sedativno, analgetično, antikonvulzivno in lokalno anestetično delovanje. Znanе so interakcije kava kave z učinkovinami, ki delujejo na centralni živčni sistem (alkohol, barbiturati, psihofarmaki) (34). Bolnik, ki je hkrati jemal kava kavo in alprazolam, je zaradi interakcije postal semikomatozen (7). Klinične raziskave niso potrdile interakcije kava kave z bromazepamom (37). Kava kava ima tudi antagonistično delovanje na dopaminske receptorje. Zaradi tega naj bi prišlo do

interakcije pri bolniku s Parkinsonovo boleznijo, ki je jemal levodopo (7). Med jemanjem kava kave naj tudi ne bi pili etanola. Pri poskusih na miših so ugotovili, da se hipnotično delovanje etanola in kava kave poveča, če so ju dajali v kombinaciji (7). Pri raziskavah na ljudeh so dobili nasprotujoče si rezultate. V eni klinični raziskavi na zdravih prostovoljcih so ugotovili, da učinkovine v kava kavi niso povečevale hipnotičnih učinkov etanola v primerjavi s placebom, v drugi klinični raziskavi pa so pokazali potencirane hipnotične učinke pri hkratnem zaužitju kava kave in etanola (37, 38). Pripravki iz kava kave na slovenskem trgu še niso prisotni.

Pri sočasnem jemanju pripravka iz ginsenga (*Panax ginseng*) in zaviralca monoaminske oksidaze (MAO) fenelzina je pri bolnikih prišlo do pojavnosti nespečnosti, glavobola, drhtenja in manije. Interakcijo lahko delno razložimo z delovanjem ginsenzoidov, učinkovin v ginsengu, ki inhibirajo cAMP-fosfodiesterazo, kar je tudi delno vzrok za psihoaktivni učinek te droge (7). Do podobnih interakcij lahko pride tudi z drugimi antidepresivi, npr. s triazolamom in lorazepamom (20).

Pomembne so interakcije grenivke (*Citrus paradisi*) z učinkovinami, ki delujejo na centralni živčni sistem (buspiron, karbamazepin, diazepam, midazolam, triazolam). Pri zdravljenju s temi učinkovinami bolnikom odsvetujejo pitje soka iz grenivke (17).

Če pripravke iz šentjanževke (*Hypericum perforatum*) dajemo skupaj s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (sertralin, paroksetin) ali zaviralci privzema serotonina in nora-drenalina (nefazodon), lahko pride do serotoninskega sindroma. Simptomi vključujejo spremembe duševnega stanja, tremor, neravnovesje avtonomnega sistema, gastrointestinalne motnje, glavobol, mialgijo, nervoznost in drugo. Sindrom se lahko pri starejših bolnikih konča celo s smrtjo (7).

Tudi pri pripravkih iz efedre (*Ephedra sinica*) obstaja nevarnost interakcij z nekaterimi zdravili. Pri hkratnem jemanju zaviralcev MAO in stimulansov centralnega živčnega sistema lahko pride do hude hipertenzije. Hkratno uživanje kofeina lahko poveča možnost neželenih učinkov (25).

Pripravke iz baldrijana (*Valeriana officinalis*) uporabljajo kot sedative, predvsem za zdravljenje nespečnosti. Učinkovitih je več spojin, ki delujejo sinergistično, najbolj pomembni za farmakološki učinek pa naj bi bili seskviterpeni (39). Znana je interakcija baldrijana z etanolom. Zmes valepotriatov zmanjša neugodne učinke etanola na zbranost (13). Valerenska kislina zavira razgradnjo γ -aminobutanojske kisline (GABA), zato je mogoče, da potencira učinke benzodiazepinov, barbituratov in opiatov, čeprav je doslej z raziskavo na živalih potrjena le interakcija z barbiturati (39, 40).

Betel (*Areca catechu*) je palma, ki uspeva v tropskih predelih Azije in Afrike. Uporabljajo semena, ki vsebujejo alkaloid (arekolin, guvakolin in drugi). Ti delujejo kot parasimpatomimetiki in zaviralci privzema GABA. Interakcije so opazili pri bolnikih, ki so jemali pripravke iz betla skupaj z antipsihotiki (flupentiksol, prociklidin, flufenazin). Pri njih je prišlo do pojavnosti tremorja, togosti, bradikinezije in nervoznosti (13).

Johimbe (*Pausinystalia yohimbe*) je drevo, ki uspeva v afriškem tropskem pragozdu. Johimbina, izoliran iz skorje, je FDA odobrila za uporabo kot simpatolitik in midriatik ter za zdravljenje impotence. Skorjo johimbe uporabljajo tudi kot afrodisiak in pri izčrpanosti (18). Opazili so interakcije s tricikličnimi antidepresivi. Že sam johimbina povzroči hipertenzijo, v kombinaciji s tricikličnimi antidepresivi ali naltreksonom pa pride do nje že pri nizkih odmerkih johimbina (13, 41).

Piperin iz črnega in podolgovatega popra (*Piper nigrum* in *P. longum*) pri živalih in pri ljudeh zveča biološko uporabnost fenitoina, najverjetneje zaradi povečane absorpcije in inhibicije citokromov P450 in glikoproteina P (28, 29, 42).

Pri hkratnem jemanju semena afriškega trpotca (*Plantago afra*) in litijevih soli ali karbamazepina so opazili zmanjšanje njihove biološke uporabnosti (30).

Razpr. 1. Zdravilne rastline, ki jih pogosto srečamo na slovenskem tržišču, s pomembnimi interakcijami z zdravili.

Table 1. Common herbs on the Slovenian market and their interactions with drugs.

Zdravilna rastlina Herb	Zdravilo Drug	Škodljivi učinek Result of interaction/Harmful effect
Česen (<i>Allium sativum</i>) Garlic	varfarin / varfarin sakvinavir / saquinavir	krvavitve (7) / bleedings slabše zdravljenje bolnikov, okuženih s HIV (46) / HIV positive patients worse medical treatment
Ginko (<i>Ginkgo biloba</i>) Ginkgo	varfarin / varfarin	spontane krvavitve (7) / spontaneous bleedings
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>) Ginseng	varfarin / varfarin fenelzin / phenelzin	krvavitve (9) / bleedings nespečnost, glavobol (7) / insomnia, headache
Grenivka (<i>Citrus paradisi</i>) Grapefruit	kalcijevi antagonisti / calcium antagonists terfenadin / terfenadine diazepam, triazolam / diazepam, triazolam	večje znižanje krvnega tlaka (17) / substantial lowering of blood pressure prekatna tahikardija in <i>torsade de pointes</i> (17) / ventricular tachycardia and <i>torsade de pointes</i> večja zaspanost (17) / increased sleepiness
Sladki koren (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) Liquorice	kardiotonični glikozidi / cardiotonic glycosides oralni kontraceptivi / oral contraceptives	aritmije, palpitacije, slabost (20) / arrhythmias, palpitations, weakness hipertenzija, edemi (13) / hypertension, edemas
Šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>) St. John's wort	varfarin / varfarin sertralini, paroksetin, nefazodon / sertraline, paroxetine, nefazodone ciklosporin, takrolimus / cyclosporin, tacrolimus indinavir / indinavir oralni kontraceptivi / oral contraceptives	znižan INR (7) / decreased INR serotoninski sindrom (7) / serotonin syndrome zavrnitev presajenega organa (43–45) / transplanted organ rejection slabše zdravljenje bolnikov, okuženih s HIV (47) / HIV positive patients worse medical treatment krvavitve, nosečnost (43) / bleedings, pregnancy

Interakcije z imunosupresivi

Zelo pomembne in življenjsko nevarne so interakcije nekaterih zdravilnih rastlin s ciklosporinom in takrolimusom.

Po začetku jemanja izvlečka iz šentjanževke (*Hypericum perforatum*) v odmerkih od 600–900 mg dnevno je pri štirih bolnikih s presajenim srcem, ledvico oziroma trebušno slinavko, ki so kot imunosupresiv prejemali ciklosporin, prišlo do zavrnitve organa. Za ciklosporin so ugotovili, da se presnavlja s citokromi P450 in da je substrat za glikoprotein P. Spojine iz šentjanževke oba inducirajo, zato pride do znižanja koncentracije ciklosporina v krvi za 33 do 67%. Koncentracija je prenizka za doseganje učinka in lahko pride do zavrnitve presajenega organa. V nekaj tednih po prenehanju jemanja šentjanževke se spet vzpostavi začetna koncentracija ciklosporina v krvi (43, 44). Do interakcije prihaja tudi s takrolimusom. Z raziskavo na zdravih prostovoljcih so dokazali, da se pri hkratnem jemanju pripravkov iz šentjanževke biološka uporabnost takrolimusa zmanjša za 35%. Tudi tukaj gre za interakcijo prek indukcije citokromov P450 in glikoproteina P (45). Nasprotno pa sestavine grenivke (*Citrus paradisi*) inhibirajo citokrome P450, zato tudi vplivajo na presnovo učinkovin, ki se presnavljajo s temi encimi. Pride do zvišanja krvnih koncentracij učinkovin, ki se presnavljajo s citokromi P450, tudi ciklosporina. Posledice take interakcije niso znane, vendar svetujejo, naj bolniki pri jemanju ciklosporina ne pijejo soka iz grenivke (17). Ehinacejo (*Echinacea* spp.) zaradi imunostimulativnega učinka uporabljajo za preprečevanje in zdravljenje virusnih, bakterijskih in glivičnih okužb. Čeprav interakcij z imunosupresivi niso raziskovali, je utemeljeno mnenje, da bi jemanje pripravkov iz ehinaceje lahko neugodno vplivalo na izid presadev organov (39).

Interakcije s protiinfekcijskimi zdravili

Najpomembnejše so interakcije zdravilnih rastlin z zaviralci HIV-proteaze (indinavir, sakvinavir) in inhibitorji reverzne transkriptaze, ugotovili pa so tudi interakcije z nekaterimi antibiotiki.

Nedavno so v klinični raziskavi potrdili, da uživanje česna (*Allium sativum*) zmanjša biološko uporabnost in plazemsko koncentracijo sakvinavira za več kot 50%. Bolniki, okuženi s HIV, ki se zdravijo s to učinkovino, se morajo zato izogibati uporabi pripravkov iz česna (46).

Jemanje pripravkov iz šentjanževke (*Hypericum perforatum*) je v raziskavi na zdravih prostovoljcih zmanjšalo biološko uporabnost zaviralca HIV-1-proteaze, indinavira, za 54% (47).

Pri sočasnem jemanju ananasa (*Ananas comosus*) in pripravkov iz njega ter nekaterih antibiotikov (penicilini, tetraciklini, eritromicin, kloramfenikol) se poveča učinek antibiotikov, verjetno zaradi povečane absorpcije iz prebavil (20, 48).

Piperin iz črnega in podolgovatega popra (*Piper nigrum* in *P. longum*) pri živalih in tudi pri ljudeh zveča biološko uporabnost β -laktamskih antibiotikov, najverjetneje zaradi povečane absorpcije in inhibicije citokromov P450 in glikoproteina P (28, 29, 49).

Druge interakcije

Poleg že omenjenih interakcij šentjanževke (*Hypericum perforatum*) z zdravili za srce in ožilje, imunosupresivi in protiinfekcijskimi zdravili, Evropska agencija za vrednotenje zdravil, EMEA, sviri tudi o nevarnosti interakcij z oralnimi kontraceptivi in teofilinom (14). Do interakcij prihaja zaradi indukcije citokromov P450 in glikoproteina P. V literaturi navajajo nekaj primerov krvavitve in celo neželene nosečnosti pri sočasnem jemanju šentjanževke in kontraceptivov. Po drugi strani pa lahko do opisanih pojavov pride na primer zaradi izpuščenih odmerkov, česar v nekaterih primerih ni bilo mogoče izključiti. V pripravljalni raziskavi, pri kateri so merili krvne koncentracije kontraceptivov pri sočasnem jemanju šentjanževke, niso uspeli dokazati sprememb (43, 50).

Do interakcij prihaja tudi pri jemanju pripravkov iz grenivke (*Citrus paradisi*) in nekaterih inhibitorjev HMG-CoA-reduktaze (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) in antihistaminikov (terfenadin) (17).

Znana je tudi interakcija pripravkov iz golostebelnega sladkega korena (*Glycyrrhiza glabra*) s prednizolonom. Glicirizin, saponin iz sladkega korena, namreč zmanjša očistek prednizolona in tako poviša njegovo plazemsko koncentracijo. Gliciretinska kislina, metabolit glicirizina, poveča vazokonstrikcijo pri jemanju hidrokortizona. Pri hkratnem jemanju pripravkov iz sladkega korena in oralnih kontraceptivov pa lahko pride do pojava hipertenzije, edemov in hipokaliemije (13). Efedra (*Ephedra sinica*) lahko poveča očistek steroidnih učinkovin (npr. deksametazona), zato znižuje njihovo učinkovitost (25).

Piperin iz črnega in podolgovatega popra (*Piper nigrum* in *P. longum*) tudi poveča biološko uporabnost teofilina, najverjetneje zaradi povečane absorpcije in inhibicije citokromov P450 in glikoproteina P (27–29). Podoben učinek ima tudi paprika (*Capsicum anuum*). Sočasno peroralno jemanje kapsaicina s teofilinom namreč poveča absorpcijo in biološko uporabnost teofilina (13).

Zaključki

Na osnovi dostopne literature lahko ugotovimo, da veliko zdravilnih rastlin vpliva na delovanje številnih zdravil. Mnogo interakcij je takih, da spremenijo delovanje zdravila, nekatera pa zmanjšajo učinkovitost. Zdravniki bi zato pri predpisovanju zdravil in pred operacijo morali imeti v mislih tudi možnost interakcij z zdravilnimi rastlinami, ki jih bolniki po navadi jemljejo za samozdravljenje. Zdravilne rastline, ki najpogosteje nastopajo v interakcijah z ostalimi zdravili, so šentjanževka, česen, ginkgo, ginseng, kava kava in grenivka. Tveganje je večje pri bolnikih, ki čakajo na operacijo oziroma so jo ravnost prestali, saj ti običajno prejema več zdravil hkrati. Občutljivi na interakcije so tudi bolniki po presaditvah organov, tisti, ki jemljejo antikoagulate, ter bolniki, okuženi z virusom HIV. Zdravniki bi morali bolnike vprašati o jemanju v prispevku naštetih zdravilnih rastlin in jih opozarjati na nevarnosti sočasnega jemanja z zdravili, predpisanimi na recept ali izdanimi brez recepta.

Literatura

- Mahady GB, Parrot J, Lee C et al. Botanical dietary supplement use in peri- and postmenstrual women. *Menopause* 2003; 10: 65–72.
- Kaye AD, Clarke RC, Sabar R, Vig S, Dhawan KP, Hofbauer R, Kaye AM. Herbal medicines: current trends in anesthesiology practice – a hospital survey. *J Clin Anesth* 2000; 12: 468–71.
- Klemenc-Ketiš Z, Verovnik F. Uporaba zdravilnih rastlin med prebivalci Velenja. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 59–62.
- Kralj M. Ovrednotenje uporabe in odnosa uporabnikov do zdravilnih rastlin in njihovih pripravkov pri samozdravljenju. Diplomsko naloga. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2001.
- Blumenthal M. Herbs continue slide in mainstream market: sales down 14 percent. *Herbal Gram* 2003; 58: 71–1.
- Scimone A, Scimone A. US sees the green in herbal supplements. *Chemical Market Reporter* (New York) 1998; 254: FR3–4.
- Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61: 2163–75.
- Anonymous. Egb 761: ginkgo biloba extract, Ginkor. *Drugs in R&D* 2003; 4: 188–93.
- Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1478–82.
- Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-drug interactions: Review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 587–95.
- Shinozuka K, Umegaki K, Kubota Y et al. Feeding of Ginkgo biloba extract (GBE) enhances gene expression of hepatic cytochrome P-450 and attenuates the hypotensive effect of nifedipine in rats. *Life Sci* 2002; 70: 2783–92.
- Valli G, Giardina EG. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1083–95.
- Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134–8.
- EMA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation of Medicines for Human Use. EMA public statement on the risk of drug interactions with *Hypericum perforatum* (St. John's wort) and anti-retroviral medicinal products. London: EMA/6321/00, 28 February, 2000.
- Mlinarič A. Interakcije hipopilemikoz z učinkovinami naravnega izvora. *Farm Vestn* 2003; 54: 694–4.
- Thompson Coon JS, Ernst E. Herbs for serum cholesterol reduction: A systematic review. *J Fam Pract* 2003; 52: 468–78.
- Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 933–42.
- Gruenewald J, Brender T, Jaenicke C. PDR for herbal medicines, 2nd ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, 2000: 271–5, 469–74, 843–6.
- Štrukelj B. Gastrointestinalni sistem. In: Doljak B, Štrukelj B, Mlinarič A. Zdravila naravnega izvora in sodobna fitoterapija. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2003: 120–34.
- Elvin-Lewis M. Should we be concerned about herbal remedies. *J Ethnopharmacol* 2001; 75: 141–64.
- Mlinarič A, Kreft S, Krbavčič A, Umek A. Efedrin v prehranskih dopolnilih. *Farm Vestn* 1998; 49: 436–44.
- Wooltorton E, Sibbald B. Ephedra/ephedrine: cardiovascular and CNS effects. *CMAJ* 2002; 166: 633–3.
- Cupp MJ. Herbal remedies: adverse effects and drug interactions. *Am Fam Physician* 1999; 59: 1239–44.
- Food and Drug Administration. Final rule declaring dietary supplements containing ephedrine alkaloids adulterated because they present an unreasonable risk. *Federal Register*: February 11, 2004 (Vol. 69, Number 28): 6787–854, dostopno na <http://fr.cos.com/cgi-bin/getRec?id=20040211a160>
- Kemper KJ. Ephedra (*Ephedra sinica*). The Longwood herbal task force, 2000. <http://www.mcp.edu/herbal/ephedra/ephedra.pdf>, dostopno 10. marca 2003.
- Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS et al. Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 637–42.
- Bano G, Raina RK, Zutshi U et al. Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 615–7.
- Bhardwaj RK, Glaeser H, Becquemont L, Klotz U, Gupta SK, Fromm MF. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 645–50.
- Khajuria A, Thusu N, Zutshi U. Piperine modulates permeability characteristics of intestine by inducing alterations in membrane dynamics: influence on brush border membrane fluidity, ultrastructure and enzyme kinetics. *Phytomedicine* 2002; 9: 224–31.
- World Health Organization. *Semen Plantaginis*. In: WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 1. Geneva: WHO, 1999: 202–12.
- Fahey JW, Talalay P. Antioxidant functions of sulforaphane: a potent inducer of phase II detoxication enzymes. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 973–9.
- Sorensen JM. Herb-drug, food-drug, nutrient-drug, and drug-drug interactions: mechanisms involved and their medical implications. *J Altern Complement Med* 2002; 8: 293–308.
- Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci* 2002; 71: 1579–89.
- Bilia AR, Gallori S, Vincieri FF. Kava-kava and anxiety: growing knowledge about the efficacy and safety. *Life Sci* 2002; 70: 2581–97.
- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatic toxicity possibly associated with kava-containing products. *JAMA* 2003; 289: 36–7.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte widerruft Zulassungen Kava-Kava- und Kava-inhaltiger Arzneimittel. *BfArM Pressemitteilung* 10/02. 17. Juni 2002, dostopno na http://www.bfarm.de/de/Presse/mitteil_2002/index.php?more=0210.php
- Stevinson C, Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of kava extract in the treatment of anxiety. *Drug Saf* 2002; 25: 251–61.
- Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42–53.
- Ang-Lee MK, Moss J, Chun-Su Y. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001; 286: 208–16.
- Lyons TR. Herbal medicines and possible anesthesia interactions. *AANA J* 2002; 70: 47–51.
- Rosen MI, Kosten TR, Kreek MJ. The effects of naltrexone maintenance on the response to yohimbine in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1636–45.
- Velpandian T, Jasuja R, Bhardwaj RK et al. Piperine in food: interference in the pharmacokinetics of phenytoin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001; 26: 241–7.
- Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 349–56.
- Moschella C, Jaber BL. Interaction between cyclosporine and *Hypericum perforatum* (St. John's wort) after organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1105–7.
- Hebert MF, Park JM, Chen YL, Akhtar S, Larson AM. Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 89–94.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 234–8.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 2000; 335: 547–8. Erratum in: *Lancet* 2001; 357: 1210.
- Abebe W. An overview of herbal supplement utilization with particular emphasis on possible interactions with dental drugs and oral manifestations. *J Dent Hyg* 2003; 77: 37–46.
- Hiwale AR, Dhuley JN, Naik SR. Effect of co-administration of piperine on pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics in rats. *Indian J Exp Biol* 2002; 40: 277–81.
- Murphy PA. St. John's wort and oral contraceptives: reasons for concern? *J Midwifery Womens Health* 2002; 47: 447–50.