

Rostlinné přípravky a jejich lékové interakce v běžné ambulantní praxi

PharmDr. Alice Sychrová, Ph.D.

Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Stále více pacientů vyhledává samoléčebné postupy, včetně fyto terapie, jejíž popularita neustále roste. Pacienti se mylně domnívají, že je užívání rostlinných přípravků naprosto bezpečné. Kromě možné toxicity samotné rostliny se zde objevuje i riziko lékových interakcí. Nejvíce ohroženou skupinou jsou lidé nad 65 let, pacienti s polyfarmacií, polymorbidní, případně se závažnými chronickými onemocněními. Nejnovější vědecké studie poukazují na rizika spojená s koadministrací grepů, ginkga, lékořice a třezalky s mnohými léčivými. Tyto interakce mohou mít až fatální následky, proto je orientace praktického lékaře v této problematice nezbytná. Jeho odborné zaměření spočívá v péči o pacienty s různými zdravotními potížemi a komplikacemi, proto tento příspěvek poukazuje na klinicky významné interakce rostlin s léčivými z různých farmakoterapeutických skupin.

Klíčová slova: geriatrický pacient, ginkgo, grep, interakce, lékořice, rostlinné přípravky, třezalka.

Herbal preparations and their drug interactions in routine outpatient practice

More and more patients are choosing self-medication procedures, including phytotherapy whose popularity is constantly growing. Patients mistakenly believe that the use of herbal preparations is completely safe. In addition to the possible toxicity of the plant itself, there is also a risk of drug interactions. The ones most at risk are people over 65 years old, patients with polypharmacy, polymorbidity, or with severe chronic diseases. Recent scientific studies have highlighted the risks associated with the co-administration of grapefruit, ginkgo, licorice, and St. John's wort with many drugs. These interactions may have fatal consequences, so a general practitioner's competence in this issue is highly required. His or her professional focus is on the care of patients with various health problems and complications; accordingly, this paper presents clinically relevant interactions of herbal preparations with drugs from different pharmacotherapeutic groups.

Key words: geriatric patient, ginkgo, grapefruit, herbal preparations, interactions, licorice, St. John's wort.

Úvod

V posledních desetiletích nebyvale roste zájem o rostlinné přípravky a také nutaceutika (funkční potraviny) (1). Pod falešným dojmem z jejich bezpečnosti se skrývá hrozba jejich přímé toxicity, kontaminace a lékových interakcí. Tyto interakce mohou nastat s léky na předpis, volně prodejnými léky, doplňky stravy, a dokonce i s potravinami (2). Přesto veřejnost preferuje terapii rostlinnými přípravky na základě přesvědčení, že přírodní léčba je bezpečnější. Pacienti důvěřují informacím získaným mezi

rodinnými příslušníky, kteří ji vykreslují jako účinnější nebo je k preferenci fyto terapie vede nespokojenost s výsledky konvenční terapie (3).

Interakce rostlinný přípravek-lék

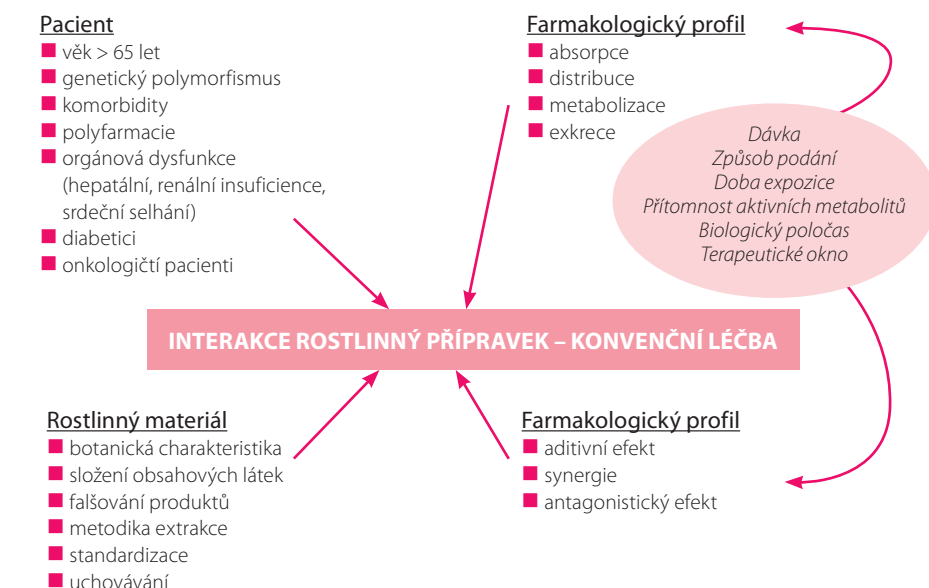
Pokud je účinek léku kvalitativně nebo kvantitativně změněn jinou látkou (rostlinným přípravkem/obsahovou látkou), hovoříme o interakci. Interakce se někdy záměrně vytváří za účelem zvýšení terapeutického účinku jednoho léku s jiným lékem nebo ke snížení jeho vedlejších účinků, což jsou benefitní in-

terakce. V jiných případech může k interakci dojít nežádoucím způsobem v důsledku nesprávného užívání léků, nebo se mohou objevit nepředvídatelné interakce způsobené nově nasazenými léky. Mezi významné rizikové faktory, které ovlivňují vznik interakce rostlinný přípravek-lék patří především stav pacienta (věk, pohlaví, genetické vlastnosti, patologický stav), dále dávkování, způsob podání, farmakokinetické, farmakodynamické a terapeutické vlastnosti léčiva a v neposlední řadě kvalita a vlastnosti rostlinného materiálu (obr. 1) (4).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Alice Sychrová, Ph.D., sychrova@pharm.muni.cz
Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita
Palackého třída 1946/1, 612 00 Brno

Cit. zkr: Med. praxi 2021; 18(4): 266–273
Článek přijat redakcí: 31. 5. 2021
Článek přijat k publikaci: 7. 9. 2021

Obr. 1. Rizikové faktory ovlivňující vznik interakce rostlinný přípravek-lék (4, 5)

Souběžné užívání léků s rostlinnými přípravky u geriatrických pacientů

Geriatřičtí pacienti, a mezi nimi především ženy, jsou největšími uživateli léků na předpis a volně prodejných léků. Jsou to pacienti, kteří praktikují samoléčbu pomocí rostlinných přípravků a doplňků stravy. Tato polyfarmacie zvyšuje riziko nežádoucích účinků léčby a interakcí. Nejčastěji jde o kombinace s anti-hypertenzními léky, β -blokátory, diuretiky, hypolipidemiky, antikoagulanty, analgetiky, antihistaminiky, antidiabetiky a antidepresivy. Hojně používanými rostlinami jsou pak ginkgo, česnek, ženšen, třezalka, echinacea, serenoa, pupalka a zázvor. Přičemž už kombinace ginkga, česneku nebo ženšenu s acetylsalicylovou kyselinou a/nebo warfarinem představuje potenciální riziko krvácení (6).

Rostlinné přípravky

Bylinné extrakty, případně jejich hlavní účinné látky, mohou být zpracovány do formy registrovaných přípravků nebo doplňků stravy. Fytofarmaka nebo tradiční rostlinné léčivé přípravky posuzuje a schvaluje Státní ústav pro kontrolu léčiv, který deklaruje jejich bezpečnost, případně terapeutický efekt. Na druhé straně je tu velké množství doplňků stravy, které obsahují látky s nutričním nebo fyziologickým efektem, ovlivňujícím zdraví spotřebitele. Je třeba mít na paměti, že u doplňků stravy není nikým objektivně posuzována účinnost. Nejsou určeny k léčbě či prevenci

nemoci, pouze doplňují běžnou stravu (7). Úskalím těchto výrobků je nedostatek informací k přesnému složení, výrobním postupům a mnohdy absence standardizace extraktů. To vše jsou informace, které jsou esenciální v případě potenciálního výskytu klinicky významných interakcí (4, 8).

Problematika interakce rostlina-lék

V současných zdrojích jsou interakce rostlina-konvenční farmakoterapie zaznamenány na úrovni hypotetické, odvozeny ze studií in vitro/in silico/in vivo, individuálních hlášení či omezeného počtu klinických studií. Ve srovnání se standardními interakcemi lék-lék jsou ale tyto informace vágní a často rozporuplné (1). Tento fenomén lze připsat skutečnosti, že se používají extrakty složené z mnoha obsahových látek. Tyto látky disponují různým farmakologickým efektem, u kterého mnohdy není znám přesný mechanismus, nebo chybí informace o jejich biodostupnosti. Případně se používají přímo směsi různých bylinných extraktů. Variabilní obsah účinných látek, který je způsoben i různými technologickými způsoby zpracování, případně i absence standardizace použitých extraktů mají dopad na výsledky studií interakčních potenciálů. Někdy se dokonce přihodí, že celkový efekt extraktu je odlišný od izolované látky v extraktu obsažené (8). Když se ke všemu přičte i individuální reakce jedince, nezbyvá než klinický význam interakcí vyhodnotit na základě parametrů z mnoha zdrojů (1).

Mechanismy interakcí

Základní farmakologické mechanismy lékových interakcí s rostlinnými přípravky mohou souviset buď s modulací farmakokinetických (FK) procesů (absorpce, distribuce, metabolismus a eliminace) nebo farmakodynamickými (FD) mechanismy v důsledku synergického nebo konkurenčního účinku v místě působení. Obecně platí, že FD související interakce jsou většinou spojeny s léky s malým terapeutickým indexem. U FK interakcí jsou nejvíce zasaženy právě procesy absorpce a také metabolisme léčiv díky inhibici nebo indukci: i) metabolizujících (cytochrom P450 = CYP) nebo konjugujících enzymů, ii) transportních enzymů, transmembránových pump a transportních polypeptidů. Inhibice nebo indukce těchto proteinů může ústít ve změnu koncentrace léčiva v těle nad nebo pod terapeutickou hladinu a zvyšovat tak riziko nežádoucích účinků, toxicity, případně vede k nesprávnému užívání léku v subterapeutických dávkách (1). Bohužel je velmi obvyklé, že bylinné přípravky interagují více než jedním mechanismem (8).

Rostlinné induktory

Některé rostlinné přípravky mohou výrazně zasahovat do first-pass metabolismu konvenčních léků indukci izoenzymů cytochromu P450 ve stěvních stěnách nebo v játrech. Rozsah indukce enzymu závisí na rostlinném přípravku, jeho dávkování, a dokonce i na konkrétním použitém extraktu. Tento stav se může rozvíjet dny nebo 2 až 3 týdny, a může přetrvávat po stejné dlouhou dobu i po vysazení přípravku. Z toho plyne, že enzymové interakce mohou mít zpožděný nástup a také následný zánik. Tento efekt je popsán např. u extraktů třezalky. Pokud bylinný přípravek snižuje účinek léčiva indukci enzymů, nabízí se řešení v podobě navýšení dávky léčiva. Pro tento postup je však nezbytné sledování pacienta. Také s sebou nese riziko toho, že při náhlém vysazení induktoru a návratu metabolismu do normálu, dojde k předávkování pacienta. Tato strategie je taktéž komplikovaná z důvodu variability obsahu účinných látek rostlinných extraktů. Mezi známé induktory CYP1A2 patří konopí (mírný klinický dopad při kouření), lékořice a třezalka. Echinacea (také inhibitor), ginkgo (také inhibitor), lékořice a třezalka,

Tab. 1. Nejvýznamnější interakce rostlina-lék

Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Analgetika nesteroidní/antipyretika						
Jinan dvoulaločný <i>Ginkgo biloba</i>	Kognitivní funkce Cerebro/periferní vaskulární poruchy	Ibuprofen Diklofenak	Ginkgolid B je inhibitor faktoru aktivujícího destičky (↑ krvácení).	Kazuistiky (fatální intracerebrální krvácení, subdurální hematomy). U diklofenaku FK neovlivněna.	Vyhnout se souběžnému užívání.	(8)
Polikosanol	Hyperlipidemie KVS onemocnění	Acetylsalicylová kyselina	Aditivní protideštičkový efekt (↑ krvácení).	Klinicky potvrzeno (dávky > 10 mg/den).	Sledování pacienta.	(8) (12)
Tužební jilmový <i>Filipendula ulmaria</i>	Horečka Zánět Žaludeční vředy		Aditivní protizánětlivý a protideštičkový efekt (↑ krvácení).	Není klinicky potvrzeno.	Sledování pacienta.	(10)
Vrba <i>Salix</i>	Bolest Zánět Horečka		Klinicky potvrzeno (> 240 mg salicinu denně, menší dávky bez efektu).	Vyhnout se souběžnému užívání.	(8) (10)	
Analgetika opioidní						
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Oxykodon Metadon Buprenorfin Fentanyl Alfentanil	Indukce CYP3A4 (↓ plazmatické koncentrace, vznik abstinenčních příznaků u metadonu).	Klinicky potvrzeno.	Vyhnout se souběžnému užívání.	(8) (10)
Anestetika						
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Anestetika	Prodloužení účinku anestetik.	Klinicky potvrzeno.	Přestat užívat 2 týdny před chirurgickým výkonem.	(8)
Angina pectoris/srdeční selhání						
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Ivabradin	↓ hladiny léku indukci CYP3A4.	Klinická studie bez efektu na FD.	Sledování pacienta.	(8) (12)
Antiarytmika						
Grep <i>Citrus</i>	Oxidativní stres	Amiodaron	↑ AUC o 50 %.		Vyhnout se souběžnému užívání.	(8)
Antidiabetika						
Jinan dvoulaločný <i>Ginkgo biloba</i>	Kognitivní funkce Cerebro/periferní vaskulární poruchy	Metformin	↑ účinku.	Klinická studie. Biologický poločas ↑ u 850 mg/3× denně. Bez efektu u ≤ 500 mg/2× denně 50 : 1 extrakt 120 mg = 6 g sušených listů.	Sledování pacienta u dávek > 1 g denně.	(12)
Antiepileptika						
Grep <i>Citrus</i>	Oxidativní stres	Karbamazepin	↑ AUC o 40 %.		Vyhnout se souběžnému užívání.	(8)
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Antiepileptika	↓ hladiny léků indukci CYP.	Klinicky bez ovlivnění kinetiky karbamazepinu.	Sledování pacienta.	(8) (12)
Antihypertenziva						
Grep <i>Citrus</i>	Oxidativní stres	Nifedipin Felodipin Verapamil	Inhibice CYP3A4 (↑ AUC 2–3×) (↑ AUC o 40 %).	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8)
		Celiprolol	(↓ AUC o 87 %).		Vyhnout se souběžnému užívání.	(8)
Jinan dvoulaločný <i>Ginkgo biloba</i>	Kognitivní funkce Cerebro/periferní vaskulární poruchy	Nifedipin	Inhibice CYP3A4 ↑ hladinu léku a nežádoucí účinky.	Klinicky potvrzeno.	Sledování pacienta u dávek < 240 mg/den = do < 12 g/den sušeného listu. Kontraindikováno pro vyšší dávky.	(8) (12)
Lékořice lysá <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Onemocnění DC Vředy GIT Zánět Korigens chuti a vůně		↓ efektu antihypertenziv (retence tekutin).	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8)
		ACEI	Může maskovat vznik pseudoaldosteronismu.	Kazuistika.	Vyhnout se souběžnému dlouhodobému užívání vysokých dávek.	(12)

Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Blokátory kalciových kanálů (Verapamil, Nifedipin)	↓ hladin léků indukci CYP3A4.	Klinicky potvrzeno.	Vyhnout se souběžnému užívání. Kontraindikováno.	(12)
Ženšen pravý <i>Panax ginseng</i>	Stres Vyčerpání fyzické i psychické Diabetes	Nifedipin	↑ plazmatickou koncentraci o 53 %.	Klinicky potvrzeno.	Sledování pacienta.	(8) (12)
Antikoagulancia/protidestičkové léky						
Brusnice borůvka <i>Vaccinium myrtillus</i>	Oční onemocnění		Aditivní protidestičkový efekt (↑ krvácení).	Opatrnost při vysokých dávkách (> 170 mg antokyanidinů), běžně neužíváno.	Sledování pacienta.	(8) (12)
Česnek kuchyňský <i>Allium sativum</i>	Infekce DC KVS onemocnění	Warfarin (předpoklad pro protidestičkové léky)	Není objasněn. Ajoen inhibuje vazbu fibrinogenu na receptory. Synergická interakce s antiagregancii.	Klinicky potvrzeno.	Vyhnout se souběžnému užívání v dávce > 3 g/den čerstvého česneku (↑ INR). Vysadit alespoň týden před chirurgickým výkonem.	(8) (12)
Dan Shen Šalvěj červenokořenná <i>Salvia miltiorrhiza</i>	TČM KVS onemocnění Cerebrovaskulární onemocnění Menstruační obtíže Zánět	Warfarin	Aditivní protidestičkový efekt (↑ krvácení).	Kazuistiky.	Kontraindikováno.	(10)
Chitosan	Obezita Hypercholesterolemie	Warfarin	Inhibice absorpce v tuku rozpustného vitamínu K.	Kazuistika.	Sledování pacienta. Vyhnout se souběžnému užívání.	(8) (12)
Jinan dvoulaločný <i>Ginkgo biloba</i>	Kognitivní funkce Cerebro/periferní vaskulární poruchy	Klopidogrel Cilostazol Tiklopidin Warfarin	Ginkgolid B je inhibitor faktoru aktivujícího destičky (↑ krvácení). Kazuistiky popisují, že droga samotná je zodpovědná za: prodloužení doby krvácení, bilaterální subdurální hematomy, retrobulbární krvácení a subarachnoidální hemoragie.	Klinicky nesignifikantní u retrospektivní populační studie (Taiwan).	Sledování pacienta. Riziko závažných NÚ.	(10)
		Acetylsalicylová kyselina		Kazuistiky. Klinicky bez aditivního účinku (< 300 mg/den).		(8) (10)
		Cilostazol		Klinicky bez aditivního účinku (160 mg/den).		(10)
		Klopidogrel		Klinicky bez aditivního účinku (120 mg = 6 g sušených listů).		(10)
		Tiklopidin		Klinicky bez aditivního účinku (80 mg = 4 g sušených listů).		(10)
		Warfarin	Není objasněn. Farmakokinetická interakce (CYP) nepravděpodobná.	Kazuistiky (krvácení). Klinicky bez aditivního efektu.		(8) (10)
Klikva velkoplodá = Kanadská brusinka <i>Vaccinium macrocarpon</i>	Infekce močových cest	Warfarin	Není objasněn. Nestabilní INR.	Klinicky potvrzeno.	Sledování pacienta. Nízké riziko v obvyklých dávkách.	(8) (10) (12)
Právenka latnatá <i>Andrographis paniculata</i>	GIT onemocnění KVS onemocnění Zánět Imunita Diabetes	Warfarin (předpoklad pro protidestičkové léky)	Aditivní protidestičkový efekt (↑ krvácení).	Klinicky potvrzeno pro obsahovou látku andrographolid. Právenka užívaná s Warfarinem bez interakce.	Sledování pacienta.	(8) (12)
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Warfarin	Indukce CYP3A4, CYP2C9? (mírné snížení antikoagulačního účinku).	Kazuistiky. Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8) (10)
		Klopidogrel	Aditivní účinky ↑ protidestičkového účinku u rezistence na protidestičkovou léčbu.	Klinická studie.	Sledování pacienta s rezistencí k léčbě klopidogrelem.	(10) (12)

Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Vrba <i>Salix</i>	Bolest Zánět Horečka	Acetylsalicylová kyselina	Aditivní protizánětlivý a protidestičkový efekt (↑ krvácení).	Klinicky potvrzeno (> 240 mg salicinu denně, menší dávky bez efektu).	Vyhnout se souběžnému užívání.	(8) (12)
Zázvor lékařský <i>Zingiber officinale</i>	Nevolnost GIT onemocnění Zánět Srážlivost	Warfarin	Aditivní protidestičkový efekt (↑ krvácení).	Klinicky potvrzeno, že zázvor nezvyšuje antikoagulační efekt Warfarinu. Kazuistiky popisují ↑ INR. Prospektivní studie reportuje ↑ krvácení.	Sledování pacienta. Opatrnost při vyšší dávce > 4 g/den sušeného zázvoru.	(8) (10) (12)
Antimykotika						
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Vorikonazol	Krátkodobé užívání mírně ↑ absorpci. Dlouhodobé užívání indukuje transportní proteiny omezující absorpci.	Klinická studie.	Kontraindikováno. Sledování pacienta.	(8) (10)
Antipsychotika						
Jinan dvoulaločný <i>Ginkgo biloba</i>	Kognitivní funkce Cerebro/periferní vaskulární poruchy	Haloperidol Olanzapin Klozapin	Potenciace efektu antipsychotik u pacientů se schizofrenií.	Klinická studie (50 : 1 extrakt, 120–360 mg/den, 6–18 g/den sušených listů)	Sledování pacienta.	(10)
Anxiolytika/Hypnotika						
Grep <i>Citrus</i>	Oxidativní stres	Buspiron	↑ AUC 9×		Vyhnout se souběžnému užívání.	(8)
Klanopraška čínská <i>Schisandra chinensis</i>	TČM Vyčerpání KVS onemocnění Onemocnění DC	Midazolam	↑ hladiny léku (↑ NÚ).	Klinická studie.	Sledování pacienta.	(10)
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Alprazolam Midazolam	↓ hladiny léků indukci CYP3A4 v závislosti na množství hyperforinu.	Klinicky potvrzeno.	Sledování pacienta. Lorazepam a oxazepam jako alternativa.	(8) (10)
Diuretika						
Lékořice lysá <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Onemocnění DC Vředy GIT Zánět Korigens chuti a vůně	Thiazidy Kličková diuretika	Aditivní hypokalemie.	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(10)
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Eplerenon	Indukce CYP3A4 (↓ AUC o 30 %).	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8)
Hormonální terapie						
Kelp <i>Fucus vesiculosus</i>	Insuficience štítné žlázy Hubnutí	Tyreostatika (Karbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil)	↓ účinnosti díky přirozenému obsahu jódu.	Teoretický předpoklad.	Kontraindikováno.	(10)
		Thyreoidální hormony (Levothyroxin, Liothyronin)	Aditivní efekt díky přirozenému obsahu jódu.	Kazuistika.	Sledování pacienta.	(10)
Lékořice lysá (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Onemocnění DC Vředy GIT Zánět Korigens chuti a vůně	Hydrokortison Prednisolon	Aditivní hypokalemie. Inhibice 11β-hydroxysteroid dehydrogenázy kyselinou glycyrrhetinovou mírně ↓ clearance kortikoidů a ↑ jejich efekt.	Klinicky potvrzeno.	Vyhnout se souběžnému dlouhodobému užívání vysokých dávek.	(8)
Sója luštinatá <i>Glycine max</i>	Potrava Menopauza Osteoporóza	Levothyroxin	↓ absorpce levothyroxinu. Inhibice tyreoidální peroxidázy.	Klinicky potvrzeno.	Sledování pacienta (! děti) ↑ dávkování.	(8)
Sója luštinatá <i>Glycine max</i> Isoflavony Červený jetel <i>Trifolium pratense</i>	Potrava Menopauza Osteoporóza	Tamoxifen Inhibitory aromatázy	Antagonismus.	Klinické studie.	Kontraindikováno.	(8)
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Kontraceptiva (desogestrel, ethinylestradiol, norethisteron)	↓ hladiny léků indukci CYP3A4. Krvácení z průniku (mimo pauzu). Nechtěné početí.	Klinická signifikance nejasná, efekt závislý na obsahu hyperforinu.	Kontraindikováno. Sledování pacienta.	(8) (10)

Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Hypolipidemika						
Červená fermentovaná rýže (monakolin K)	Hyperlipidemie	Statiny	Aditivní efekt pro obsah statinu monakolinu K.	Teoretický předpoklad.	Kontraindikováno.	(13)
Grep Citrus	Oxidativní stres	Lovastatin Atorvastatin Simvastatin	↑ AUC o 1,6, 2,5 až 16x.		Kontraindikováno.	(8)
Třezalka tečkovaná Hypericum perforatum	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Statiny	Indukce CYP3A4. ↓ hladiny léků (simvastatin, atorvastatin). Bez efektu u pravastatinu.	Klinicky potvrzeno.	Pravidelné sledování hladin cholesterolu.	(8) (10) (12)
Imunosupresiva						
Grep Citrus	Oxidativní stres	Cyklosporin Takrolimus	↑ AUC (23–85 %). ↑ AUC o 300 %.		Kontraindikováno.	(8)
Klanopraška čínská Schisandra chinensis	TČM Vyčerpání KVS onemocnění Onemocnění DC	Takrolimus	↑ hladin léku (↑ AUC o 164 %, c _{max} o 227 %). ↑ NÚ.	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8)
Třapatkovka Echinacea	Imunita Infekce	Cyklosporin Methotrexát	Antagonismus	Teoretický předpoklad.	Kontraindikováno.	(8) (10)
Třezalka tečkovaná Hypericum perforatum	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Cyklosporin Takrolimus	Indukce CYP3A4, ovlivnění P-glykoproteinu v závislosti na množství hyperforinu. Výrazné ↓ hladiny léku a rejekce orgánu po pár týdnech užívání třezalky.	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8) (10)
Laxativa						
Lékořice lysá Glycyrrhiza glabra	Onemocnění DC Vředy GIT Zánět Korigens chuti a vůně	Stimulační laxativa	Aditivní hypokalemie.	Teoretický předpoklad.	Vyhnout se souběžnému dlouhodobému užívání vysokých dávek (> 100 mg glycyrrhizinu denně).	(8) (10)
Protinádorová terapie						
Třezalka tečkovaná Hypericum perforatum	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Etoposid Irinotekan Imatinib	↓ hladiny léků indukci CYP.	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8) (10)
SNRI/SSRI						
Třezalka tečkovaná Hypericum perforatum	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Venlafaxin Duloxetin	Serotoninový syndrom (inhibice zpětného vychytávání serotoninu).	Kazuistika.	Sledování pacienta.	(8)
		Fluoxetin Paroxetin Sertralin	Serotoninový syndrom (inhibice zpětného vychytávání serotoninu). Sedace. Mánie.	Klinické studie.	Kontraindikováno. Sledování pacienta.	(8) (10)
Srdeční glykosidy						
Laxativně působící drogy obsahující antrachinony – Aloe (Aloe), Sena (Cassia), Řešetlák (Rhamnus)	Zácpa	Digoxin	↑ toxicity léčiva (deplece draslíku).	German Commission E a ESCOP doporučení.	Vyhnout se dlouhodobému užívání vysokých dávek.	(10) (12)
Lékořice lysá (Glycyrrhiza glabra)	Onemocnění DC Vředy GIT Zánět Korigens chuti a vůně	Digoxin	↑ toxicity léčiva (deplece draslíku).	Klinicky potvrzeno.	Vyhnout se souběžnému dlouhodobému užívání vysokých dávek (> 100 mg glycyrrhizinu denně > 2 týdny).	(8) (12)
Třezalka tečkovaná Hypericum perforatum	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Digoxin	Hyperforin ↑ aktivitu P-glykoproteinu ve střevech (↓ absorpce)	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(8) (10)
Terapie benigní hyperplázie prostaty						
Třezalka tečkovaná Hypericum perforatum	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Finasterid	↓ hladiny léku.	Klinicky potvrzeno.	Kontraindikováno.	(10)
Terapie HIV						

Rostlina	Indikace	Potenciální interakce	Mechanismus	Signifikance	Doporučení	Ref.
Třezalka tečkovaná <i>Hypericum perforatum</i>	Deprese Úzkost Nespavost Menopauza	Nevirapin Efavirenz Ritonavir	↓ hladiny léků.	Kazuistika.	Kontraindikováno.	(10)

Area Under the Curve (AUC) – plocha pod křivkou hladiny v plazmě, maximální koncentrace látky v plazmě (c_{max}); kardiiovaskulární (KVS) onemocnění, onemocnění dýchacích cest (DC), lidský virus imunitní nedostatečnosti (HIV), nežádoucí účinky (NÚ); Serotonin – Norepinefrine Reuptake Inhibitor (SNRI) – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, vředů gastrointestinálního traktu (GIT); tradiční čínská medicína (TČM); farmakodynamika (FD); farmakokinetika (FK).

u které tato schopnost kolísá s obsahem hyperforinu, jsou induktory CYP3A4 (8).

Rostlinné inhibitory

Běžnější než indukce je inhibice enzymů. Dochází při ní ke snížení metabolizace léčiva, vedoucí k jeho akumulaci v těle s výsledným efektem jako při použití vyšších dávek. Na rozdíl od indukce se inhibice může projevit svými toxickými účinky za 2 až 3 dny. Jako příklad lze uvést účinek grepové šťávy, inhibující CYP3A4 a zvyšující tak nežádoucí účinky blokátorů kalciových kanálů. Klinická signifikance interakce pak závisí na tom, do jaké výše sérových hladin léčivo vystoupá. Pokud zůstanou sérové hladiny v terapeutickém okně, interakce nemusí být klinicky významná. In vitro inhibitory CYP1A2 jsou boswellia, heřmánek, řimbaba, ginkgo. CYP3A4 je inhibován medvědicí, hořkým pomerančem, ploštičnickem, vilkakorou, brusinkou, echinaceou (také indukce), řimbabou, česnekem, ginkgem (také indukce), ženšenem, vodilkou, grepem, ostropestřcem, pepřem, resveratrole, rozchodnicí, serenoou a kurkuminem z kurkumu (8).

Rostlinné modulatory P-glykoproteinu

P-glykoprotein je zodpovědný za systémovou eliminaci strukturně odlišných látek v mnoha orgánech, jako jsou střeva, játra, ledviny a mozek. Stejně jako cytochrom P450 je Pgp citlivý na inhibici, aktivaci nebo indukci rostlinnými složkami. Kurkumin, ginsenosidy z ženšenu, piperin z pepře, některé katechiny ze zeleného čaje, které ovlivňují i transportní polypeptidy organických aniontů, a silymarin z ostropestřce inhibují jeho aktivitu. Na druhou stranu jiné katechiny ze zeleného čaje zvyšují Pgp-zprostředkovaný transport léčiv. Třezalka indukuje intestinální expresi Pgp in vitro i in vivo. Některé látky

grepové šťávy a obecně flavonoidy modulují aktivitu Pgp interakcí s třemi různými vazebnými místy (9).

Interakce na úrovni absorpce

Mnohé rostliny interferují s konvenční terapií díky jejich schopnosti inhibice absorpce různých léčiv. Za zmínku stojí rostliny s vysokým obsahem polyfenolů (např. heřmánek, zelený a černý čaj, lípa, rozmarýn, ostropestřec, verbena, řepík, medvědice, hloh, meduňka, tužebník, máta, kaloba, maliník, šalvěj), které vytváří s nehemovým železem nerozpustné chelátové komplexy a mohou tak znesnadňovat jeho vstřebatelnost. Podobně se chová i psyllium, u kterého klinické studie naznačují snížení absorpce u předepsané medikace. U rostlin interagujících mechanismem ovlivnění vstřebatelnosti léčiv se doporučuje dodržovat alespoň 2hodinový odstup od medikace (8).

Benefitní interakce

Rostlinné přípravky vykazují také adjuvantní efekt v kombinaci s konvenční terapií. Jedná se např. o rostliny s antidiabetickou aktivitou (aloe, pískavice řecké seno, česnek, gymnéma, momordika, jestřabina, psyllium, ženšen, ostropestřec, zázvor), které mohou potencovat hypoglykemický efekt inzulínu nebo perorálních antidiabetik. Přestože drtivá většina dostupných důkazů naznačuje, že tyto rostliny jsou relativně bezpečné, existuje tu riziko hypoglykemie, o kterém musí být pacient dostatečně poučen. Taktéž je doporučeno pečlivé sledování hladin glukózy, případně úprava dávkování antidiabetik (8, 10, 11). Aditivní efekt s antiarytmiky je teoreticky možný s hlohem, který vykazuje in vitro a in vivo antiarytmickou aktivitu. Tato rostlina se užívá i pro svůj hypotenzivní a kardiotoxický efekt, nicméně tento účinek je mírný a projevuje se až při dlouhodobém užívání

drogy (12). Benefitní hypotenzivní efekt byl potvrzen u česneku, u něž je sice popsána kazuistika interakce s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), klinická signifikance však chybí (8). Metaanalýza 13 klinických studií potvrdila, že česnek prokazatelně snižuje hladinu cholesterolu, přičemž je tento efekt popsán jako mírný. Souběžné užívání rostlin ovlivňujících CNS s hypnotiky a antidepresivy nemá přesně známý klinický dopad, proto se v těchto kombinacích prospěšný efekt pouze zvažuje a všeobecným doporučením je zvýšená opatrnost a sledování pacienta (12).

Dělení interakcí dle závažnosti

S ohledem na klinickou relevanci lze potenciální lékové interakce s rostlinnými přípravky klasifikovat jako: (A) „rostlinnému přípravku je třeba se vyhnout a být pod lékařským dohledem“, v případě, že farmakologický mechanismus a klinická data dostatečně popisují signifikanci interakce; (B) „rostlinný přípravek lze použít pouze po doporučení lékaře“, v případě, že konkrétní zjištění z experimentálních studií a kazuistik naznačují potenciální příčinu interakce; a (C) „rostlinný přípravek lze použít, ale je osobním prospěchem informovat o jeho užívání ošetřujícího lékaře“, v případě, že údaje nejsou k dispozici nebo jsou omezené (1).

Nejvýznamnější interakce rostlina-lék

V tabulce 1 jsou souhrnně zpracovány nejvýznamnější interakce rostlina-lék dle terapeutických skupin. Vybrány jsou především ty interakce, které mají největší klinický význam nebo praktické důsledky. Důraz je kladen na mechanismus interakce a signifikanci, které jsou právě těmi informacemi, které vedou lékaře ke zhodnocení rizika pro konkrétního pacienta. V tabulce je zahrnuto

doporučení, které se může dle různých zdrojů lišit.

Závěr

Pacienti mají o bylinnou léčbu enormní zájem. Bohužel portfolio registrovaných přípravků není bohaté a spektrum zpracovaných bylinných extraktů, případně čistých látek je omezené. Proto tak velké množství pacientů užívá doplňky stravy, které nabízejí fytopreparáty ověřené i exotické, případně kopírující složení registrovaných pří-

pravků. Velmi oblíbený je i samosběr bylin a domácí výroba rostlinných produktů. Při jejich zpracování mohou být použity informace z neověřených zdrojů, mohou to být rostliny toxické, nevhodně kombinované a technologicky špatně upravené. Tím se nám spektrum možných interakcí opět rozšiřuje. Nicméně odmítnutí fytotherapie mnohdy vede jen k tomu, že ji pacient před svým lékařem nebo lékárníkem tají. K minimalizaci rizika případných interakcí je doporučeno zapíjet léky čistou vodou, používat fyto-

preparáty co nejvíce ověřené, které poskytují informace o složení, případně výrobním postupu. U rizikových pacientů je třeba se vyvarovat přehnaných kombinací. Rostliny s největším interakčním potenciálem, jako je jinan (ginkgo), grep, lékořice a třezalka, hodnotit individuálně dle stavu a medikace pacienta. Z terapeutických lékových skupin jsou antikoagulantia/protidestičkové léky a imunosupresiva/chemoterapeutika těmi s nejfatálnějšími následky nevhodných kombinací.

LITERATURA

- Spanakis, M, Sfakianakis, S, Sakalis, V, et al. PharmActa: empowering patients to avoid clinical significant drug-herb interactions. *Medicines*. 2019; 6(1): 26.
- NCCIH Clinical Digest. Herb-Drug Interactions [on-line]. Maryland. National Center for Complementary and Integrative Health. ©2015. [cit. 29-05-2021]. Dostupné z: <https://www.nccih.nih.gov/health/providers/digest/herb-drug-interactions>
- Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front. Pharmacol.* 2014; 4: 177.
- Kahraman, C, Arituluk, ZC, Cankaya, IIT. The clinical importance of herb-drug interactions and toxicological risks of plants and herbal products [on-line]. *Medical Toxicology*. London: IntechOpen, 2020 [cit. 29-05-2021]. Dostupné z doi: 10.5772/intechopen.92040.
- Juřica J. Interakce léčiv se zaměřením na vybrané lékové skupiny v kardiologii. *Kardiol. Rev. Int. Med.* 2020; 22(3): 97-102.
- Agbabika, TB, Wider, B, Watson, LK, et al. Concurrent use of prescription drugs and herbal medicinal products in older adults: a systematic review. *Drugs Aging*. 2017; 34(12): 891-905.
- SÚKL. Rozlišení doplňků stravy od léčivých přípravků [on-line]. Praha. ©2010. [cit. 29-05-2021]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/rozlišení-doplňku-stravy-od-lecivých-přípravků>
- Williamson, E, Driver, S, Baxter, K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. London. Pharmaceutical Press 2010: 423 s.
- Zhou, S, Lim, LY, Chowbay, B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug. Metab. Rev.* 2004; 36(1): 57-104.
- Bone, K, Simon Mills, MCPP. Principles and practice of phytotherapy: modern herbal medicine. London. Elsevier Health Sciences 2013: 1056 s.
- Gupta, RC, Chang, D, Nammi, S, et al. Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017; 9(1): 1-12.
- Braun, L, Cohen, M. Herbs and Natural Supplements, Volume 2: An Evidence-Based Guide (Vol. 2). Australia. Elsevier Health Sciences 2014: 1384 s.
- Farkouh, A, Baumgärtel, C. Mini-review: medication safety of red yeast rice products. *Int. J. Gen. Med.* 2019; 12: 167-171.