

INTERAKCE VYBRANÝCH LÉČIVÝCH ROSTLIN S OBSAHEM KUMARINŮ

TŮMOVÁ LENKA, SIGMUNDOVÁ TEREZA

Meliloti herba - Komonicová nat' (ČL 2017)

Melilotus officinalis L., Fabaceae

Komonice lékařská je dvouletá bylina. Využívanou drogou je nat', která se sbírá v době květu a pomalu se suší přirozeným teplem nebo umělým sušením za teplot do 40 °C.

Hlavní aktivní složkou natě je volný kumarin a jeho deriváty (melilotin, melilotol, dihydrokumarin, umbelliferon, scopoletin), které se tvoří při sušení z glykosidového melilotosidu. Využívá se v lékařství a lidovém léčitelství při hojení ran a zmírnění problémů spojených s křečovými žilami, jako je pocit bolavých a těžkých nohou, otoky a noční křeče. Dále tlumí činnost hladkého svalstva, a proto se používá při střevních kolikách a křečích. Z drogy se také vyrábějí masti, které potlačují záněty a otoky kloubů. Vzhledem k přítomnosti kumarinu v droze, může při předávkování nebo dlouhodobé užívání vyvolat bolesti hlavy, spavost nebo závratě^{1,2}.

Komonice + hepatotoxická léčiva

Případ pacientky s roztroušenou sklerózou (RS) poukázal na závažnost možné interakce mezi interferonem beta-1b (INFB-1b) a doplňkem stravy s přídavkem komonice lékařské.

23-letá pacientka užívala komonicový doplněk obsahující 10 mg kumarinu po dobu tří let. Byla přijata do nemocnice s relapsem RS, kde byla léčena INFB-1b, který může způsobit mírné jaterní poškození. Po čtrnáctidenní léčbě se u pacientky objevilo výrazné zvýšení koncentrace jaterních transamináz, což signalizuje poškození cytoplazmatické membrány hepatocytů. Po přerušení léčby interferonem a komonicovým doplňkem se hodnoty vrátily k normálu³.

Pacienti léčení interferonem nebo jinými léčivými se škodlivými účinky vůči hepatocytům (paracetamol, amiodaron) by se měli vyvarovat užívání kumarinových přípravků.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Komonice + antikoagulancia

Literatura často upozorňuje na nevhodnost kombinace komonicových přípravků a antikoagulační léčby warfarinem či podobnými léčivy.

V případě 66-leté ženy stoupla její hodnota INR ze 2 na 5,8 po sedmidenním kombinovaném příjmu komonicového doplňku stravy s acenokumarolem. U jiné ženy došlo k prodloužení protrombinového času při užívání velkého množství bylinného čaje obsahující komonici lékařskou. Experimentální studie pro tuto interakci však přinesly negativní výsledky. Na základě omezeného množství případových zpráv a chybějících klinických studií může být tato interakce považována za pochybnou⁴.

Petroselin radix - Petrželový kořen

Petroselinum crispum, Apiaceae

Petržel obecná je běžnou součástí lidské stravy. Její farmakologické a toxikologické vlastnosti jsou primárně dány obsahem furanokumarinů, flavonoidů a silice, jejíž hlavní součástí tvoří apiol a myristicin. Petržel je v medicíně pokládána za znamenitý prostředek již po staletí. Kořen petržele je tradičně užíván k potlačení plynatosti, má projímavé účinky a podporuje chuť k jídlu. Nálevy a čajové směsi s obsahem petržele lze díky diuretickému působení použít k proplachování močových cest. Petrželová silice zmírňuje svědění při bodnutí hmyzem a dobře funguje jako repelent proti komárům. Šťáva z petržele byla dříve podávána pro stimulaci děložních stahů během porodu, proto není vhodné jí konzumovat ve velkém množství v těhotenství. Petržel má silné antioxidační účinky díky vysokému obsahu vitamínu C a flavonoidů⁵.

Petržel + lithium

Žena užívající 900 mg lithia dvakrát denně po dobu 5 měsíců společně s hydroxyzinem, lorazepamem, propranololem, risperidonem a sertralinem, přišla na nouzovou kliniku a stěžovala si na nevolnost, průjem, nestabilitu, třes, nystagmus a ospalost (všechny příznaky intoxikace lithiem). Během posledních dvou týdnů užívala přípravek obsahující bylinná



diuretika (petržel, přeslička, jalovec...). Předpokládá se, že kombinace bylin s diuretickým účinkem může zvýšit hladiny lithia a způsobit závažné nežádoucí účinky¹.

Petržel + pentobarbital

Petrželová šťáva může prodloužit dobu působení pentobarbitalu v těle. U myši, které konzumovaly dvě hodiny před podáním pentobarbitalu petrželovou šťávu, bylo pozorováno významné prodloužení hypnotického účinku pentobarbitalu. Mechanismem interakce je pravděpodobně ovlivnění CYP450 složkami petržele⁶.

Angelicae radix – Andělikový kořen (ČL 2017)

***Angelica archangelica* L., Apiaceae**

Andělka archangelika je velmi významnou rostlinou tradiční čínské medicíny. Její kořen je officinální drogou s monografií v Evropském, Britském i aktuálním Českém lékopise. Mezi hlavní složky drogy patří přírodní kumariny (angelicin, archangelicin, bergapten, osthol, psoralen a xanthotoxin) a těkavé ftalidy (ligustilid, butylftalid). Dalšími obsahovými látkami jsou kyseliny ferulová a vanilová. Již po staletí je andělka používána v tradiční čínské medicíně k regulaci menstruačního cyklu, přispívá k rovnováze ženských hormonů, má vliv na velikost poprsí. Indikována je rovněž u anemických pacientů, při zácpě a nadýmání, u revmatických onemocnění a psoriázy nebo u hnisavých poranění kůže a vředech^{1,5}.

Angelicae radix může zvýšit farmakologické a toxické účinky diazepamu a tolbutamidu. Případové zprávy naznačují, že andělka může zvýšit dobu krvácení v reakci na warfarin. Vzhledem k častému užívání a širokému uplatnění andělky v čínské medicíně je doporučováno věnovat zvýšenou pozornost některým nevhodným kombinacím s konvenčními léčivy.

Andělka + diazepam

Ve studii na potkanech měla andělka malý vliv na farmakokinetiku intravenózně podaného diazepamu. Při perorálním podání se však hodnota AUC diazepamu zvýšila zhruba čtyřnásobně. Předpokládaným mechanismem je ovlivnění metabolismu diazepamu na



CYP2C19. Mimo to anděliková silice má pravděpodobně vlastní slabé anxiolytické účinky. Společné podání andělikových doplňků s diazepamem tak může vést ke zvýšené sedaci^{1, 7}.

Andělíka + estrogenní a antiestrogenní léčiva

Některé ženy v menopauzálním věku našly úlevu od návalů tepla a dalších menopauzálních příznaků v doplňcích stravy obsahující andělikový kořen. Možným vysvětlením je, že obsahové látky anděliky ovlivňují estrogenní receptory a vykazují fyziologické estrogenní účinky. Estrogenní potenciál anděliky je prozatím poněkud nejasný. Populační studie naznačují, že téměř polovina asijských pacientek, které překonaly rakovinu prsu, užívaly při cytostatické léčbě tamoxifenem přípravek obsahující drogu Angelicae radix. Ačkoli farmakologické studie odhalily, že andělikový kořen vykazuje příznivě inhibiční účinek na různé nádory, účinek na nádor prsu, zejména při chemoterapii na bázi tamoxifenu využívajícího antiestrogenní efekt, zůstává neznámý. Dvě nedávné studie se zaměřily na efekt ligustilidu, hlavní složky andělikové silice, na tamoxifen rezistentní buňky karcinomu prsu. Obě prokázaly pozitivní účinek na snížení rezistence vůči tamoxifenu různými mechanismy^{8, 9}.

Andělíka + tolbutamid

Kořen anděliky je dobře známý jako prostředek k podpoře krevní cirkulace, který se často používá při podpůrné léčbě diabetických komplikací. Není však vhodné jej užívat současně při terapii tolbutamidem, derivátem sulfonylurey. Ve studii byl krysám podán andělikový extrakt, který inhiboval aktivitu tolbutamidhydroxylázy až o 60 %. V dalších experimentech na potkanech se AUC intravenózního tolbutamidu zvýšila 2,5-krát¹.

Andělíka + antikoagulancia

Studie u králíků prokázala zvýšení protrombinového času, ale nezměněné farmakokinetické parametry warfarinu při podání v kombinaci s andělikovým extraktem. Naproti tomu většina experimentálních studií ukázala, že andělíka čínská inhibuje CYP2C9 a



CYP3A4, což naznačuje potenciální riziko interakce se širokým spektrem konvenčních léčiv. V jednom klinickém případě došlo ke zdvojnásobení hladiny INR 46-leté ženy při současném užívání andělikového doplňku stravy a warfarinu po dobu čtyř týdnů. Hladiny INR se vrátily k normálu, když bylo zastaveno užívání anděliky. Mechanismy této interakce nejsou zcela pochopeny. Mohou zahrnovat slabé antitrombotické působení kumarinových derivátů anděliky a inhibici CYP2C9. Na základě omezených klinických důkazů není interakce mezi andělikou a warfarinem plně definována.

Literatura

1. WILLIAMSON E., DRIVER S., BAXTER K.: Stockley's herbal medicines interactions. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press. 2013; 176-434
2. SPILKOVÁ J., et al.: Farmakognozie. Praha: Univerzita Karlova v Praze, Karolinum. 2016; 95-101
3. TAMURA S., WARABI Y., MATSUBARA S.: Severe liver dysfunction possibly caused by the combination of interferon beta-1b therapy and melilot (sweet clover) supplement. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2012; 37(6), 724-725
4. GE B., ZHANG Z., ZUO Z.: Updates on the Clinical Evidenced Herb-Warfarin Interactions. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2014; 1-18
5. BARNES J., ANDERSON L. A., PHILLIPSON J. D.: Herbal medicines. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press. 2007; 54-56, 456-458.
6. JAKOVLJEVIC V., RASKOVIC A., POPOVIC M., et al.: The effect of celery and parsley juices on pharmacodynamic activity of drugs involving cytochrome P450 in their metabolism. European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics. 2002; 27(3), 153-156
7. CHEN S. W., MIN L., LI W. J., et al.: The effects of angelica essential oil in three murine tests of anxiety. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2004; 79(2), 377-382



8. QI H., JIANG Z., WANG C., et al.: Sensitization of tamoxifen-resistant breast cancer cells by Z-ligustilide through inhibiting autophagy and accumulating DNA damages. *Oncotarget*. 2017; 8(17), 29300-29317
9. MA H., L. LI, G. DOU, et al.: Z-ligustilide restores tamoxifen sensitivity of ER α negative breast cancer cells by reversing MTA1/IFI16/HDACs complex mediated epigenetic repression of ER α . *Oncotarget*. 2017; 8(17), 29328-29345

