

KUMARINY - BIOLOGICKÁ AKTIVITA A JEJICH INTERAKCE S KONVENČNÍMI LÉČIVY

Tůmová Lenka, Sigmundová Tereza

Farmakologické a biochemické vlastnosti, kterými se jednotlivé kumariny prezentují, závisí na charakteru substituce aromatického jádra.

Dikumarol, látka původně získaná ze zkaženého sena komonice bílé, se používá pro zpomalení srážení krve a léčení tromboembolických poruch. Dikumarol vzniká činností některých plísní z kumarinu, který se běžně vyskytuje v rostlinách. Antikoagulační aktivita dikumarolu je dána antagonistickým působením vůči vitamínu K, který je důležitým kofaktorem při syntéze některých koagulačních faktorů (faktorů II, VII, IX, X) a antikoagulačních faktorů (protein C, protein S a protein Z). Je však nutno podotknout, že antikoagulační působení přirozeně se vyskytujících kumarinů je velmi slabé.¹⁾

Neméně důležitý je protizánětlivý efekt některých kumarinů. Zástupci dihydroxykumarinů (eskuletin, fraxetin) vykazují inhibiční aktivitu vůči COX a LOX a zabraňují tak rozvoji zánětu. Díky přítomnosti donorového vodíku v molekule mají navíc schopnost zhaset volné radikály a tím brání oxidativnímu poškození tkání.

Kumariny působí také na CNS. Pozitivní modulace GABA_A receptoru jako možné vysvětlení sedativního, antikonvulzivního a spasmolytického účinku bylo pozorováno např. u ostholu.²⁾

U řady kumarinů byla také zjištěna významná antibakteriální aktivita. U sloučenin s rozsáhlými uhlovodíkovými substituenty, jako např. ammosesinol a ostrutin byla objevena aktivita proti G⁺ bakteriím.¹⁾

Byly zjištěny také fotosenzitivní vlastnosti některých furanokumarinů, které silně absorbují UV záření. Těchto vlastností se využívá ve fototerapii kožních onemocnění, například poruch pigmentace (vitiligo) a lupénky.²⁾



Toxicita kumarinů

Jedním z možných problémů kumarinových sloučenin je tvorba 3,4-kumarinových epoxidů při metabolizaci na CYP 450. Za normálních podmínek jsou reaktivní meziproducty metabolismu detoxifikovány metabolickými reakcemi fáze II, jako je konjugace s glutathionem (GSH). GSH přispívá k odstraňování ROS a xenobiotik za katalytického působení GSH-S transferáz a GSH peroxidáz. U chronických alkoholiků či např. u akutních intoxikací paracetamolem je množství glutathionu nedostatečné a toxicita epoxidových meziproductů se tak zvyšuje. Mohou se pak kovalentně vázat na intracelulární proteiny nebo DNA a vyvolat až hepatocelulární nekrózu.³

Všechny okolnosti spojené s rizikem hepatotoxicity kumarinů nejsou dosud úplně objasněny. Aby se předešlo těmto škodlivým účinkům, byly syntetizovány deriváty s výhodnějšími vlastnostmi - 4-methylkumariny, u nichž methylová skupina zabraňuje metabolizaci na toxické epoxidové produkty.

Některé látky ze skupiny furanokumarinů se vyznačují tzv. fototoxicitou, tj. schopností působit jako fotosenzibilizátory. Fototoxicita patří k běžným kožním reakcím, vznikajícím po lokální či celkové aplikaci fotoaktivního léčiva a následném ozáření sluncem. Nežádoucí kožní změny jsou zapříčiněny složitými fotochemickými a fotobiologickými mechanismy spojenými s tvorbou volných radikálů a ROS, které mohou interagovat s makromolekulami (NK, proteiny) a poškozovat buňku. Jak bylo již zmíněno, fotosenzitivních vlastností furanokumarinů se v medicíně využívá k léčbě psoriázy nebo vitiliga.⁴⁾

Farmakokinetické interakce kumarinů

Furanokumariny (bergapten, angelicin, psoralen, xanthotoxin, pimpinelin) působí u člověka zřejmě jako silné inhibitory mikrosomálních oxidačních metabolických enzymů v játrech, včetně CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2. Proto se dá předpokládat, že bude docházet k interakcím mezi kumariny a léčivými přípravky, jejichž biotransformace probíhá na jaterním enzymovém komplexu cytochromu P450.⁵⁾



Furanokumariny + cyklosporin

Cyklosporin, imunosupresivum s úzkým terapeutickým oknem, podléhá metabolizaci na enzymu CYP3A4, který může být inhibován furanokumariny obsaženými v citrusových plodech (grapefruit, pomeranč, citron, pomelo). Několik studií prokázalo zvýšenou expozici cyklosporinu v plazmě po konzumaci grapefruitového nebo pomelového džusu. Jednotlivé případy rovněž poukazují na závažnost této interakce. Příjemce plicního transplantátu užívající cyklosporin vykazoval velké rozdíly v hladinách cyklosporinu. Zjistilo se, že ve dnech, kdy byla koncentrace cyklosporinu v krvi zvýšena, pacient pil k snídani citrusový nápoj.⁵⁾

Možná interakce kumarinového derivátu methoxsalenu s cyklosporinem byla hodnocena u 12 zdravých dobrovolníků po perorálním podání 200 mg cyklosporinu v kombinaci s 40 mg methoxsalenu v randomizované křížové studii. Hodnoty AUC i c_{max} cyklosporinu byly vyšší při současném podávání methoxsalenu v porovnání se samotným cyklosporinem.⁶⁾

Aby nedocházelo ke značným výkyvům hladin cyklosporinu a k nárůstu jeho toxicity, je doporučována opatrnost při konzumaci výše uvedených džusů a při kombinační terapii s methoxsalenem.

Furanokumariny + paracetamol

Studie ukazují, že methoxsalen a bergapten snižují metabolickou aktivaci paracetamolu u zvířat a u lidí, což je pravděpodobně dáno inhibicí jaterních enzymů podílejících se na transformaci paracetamolu. Zmíněné furanokumariny mohou při předávkování paracetamolem zabránit cytochromem P450 katalyzované tvorbě hepatotoxických metabolitů paracetamolu (N-acetyl-p-benzochinoniminy). Mimo to vykazují vlastní antioxidační aktivitu a mohou napomáhat při odstraňování těchto reaktivních meziproductů.⁷⁾

Furanokumariny + sachinavir

Biologická dostupnost sachinaviru po perorálním podání je velmi nízká v důsledku jeho rozsáhlého metabolismu izoenzymem CYP3A4. Současně je také substrátem P-gp. Bergamotin a 6'7'-dihydroxybergamotin inhibují metabolizaci sachinaviru a zvyšují jeho plazmatické koncentrace.⁵⁾



Farmakodynamické interakce kumarinů

Kumariny + antikoagulancia

Existuje mylná představa, že obsah kumarinů v rostlinách je vždy spojen s antikoagulačními vlastnostmi. Pro toto působení je nezbytné velmi specifické strukturní uspořádání – základní kostra tvořená 4-hydroxykumarinem, který je v poloze 3 substituovaný nepolárním uhlíkatým zbytkem. Kumariny běžně se vyskytující v rostlinách tyto strukturní požadavky většinou nesplňují. Ve dvacátých letech minulého století propukla ve Spojených státech zvláštní epidemie skotu, kdy postižená zvířata krmená siláží z komonice bílé umírala na rozsáhlá krvácení. Ukázalo se, že za fatální krvácivé příhody mohou plísně, jejichž působení na kumariny obsažené v komonici vedlo k produkci antikoagulační látky - dikumarolu. Přírodní kumariny v doplňcích stravy nebo rostlinných léčích, které nepodléhají přeměnám způsobeným plísněmi, by neměly zvyšovat hodnoty INR při současné léčbě syntetickými antikoagulancii.^{5,8)}

Furanokumariny + kortikosteroidy

Vitiligo je obtížně léčitelné onemocnění kůže, které se projevuje vznikem ohraničených bílých skvrn. Existují přípravky, které dokážou alespoň částečně pigment obnovit. Jejich účinnost je ale omezená a často dochází k regresi onemocnění. Výzkum se 36 pacienty s vitiligem hodnotil účinnost a bezpečnost kombinované terapie intravenózním prednisolonom a lokálně aplikovaným psoralenem, který zvyšuje citlivost kůže k ultrafialovému záření (terapie PUVA). Výrazné zlepšení bylo zaznamenáno u 13 pacientů, kdy došlo k repigmentaci skvrn z více jak 50 %. Vedlejší účinky byly mírné. Studie dospěla k závěru, že kombinovaná léčba prednisolonom a PUVA může představovat vysoce účinnou terapeutickou možnost pro pacienty s vitiligem.⁹⁾

Kumariny + antiepileptika

Experimentální studie ukázaly, že některé kumariny mají antikonvulzivní vlastnosti. Například imperatorin (8-isopentenylloxypsoralen) vykazuje antikonvulzivní aktivitu u myši a zvyšuje účinnost karbamazepinu, fenytoinu a lamotriginu.¹⁰⁾ Podobně působí methoxsalen a umbeliferon.¹⁰⁾



1. VENUGOPALA K. N., RASHMI V., ODHAV B.: Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity. *BioMed Research International*. 2013; 1-14
2. NAGY M., MUČAJI P., GRANČAI D.: Farmakognózia. Biologicky aktívne rastlinné metabolity a ich zdroje. Bratislava : Herba. 2015; 31-33
3. TANAKA Y., FUJII W., HORI H., et al.: Relationship between coumarin-induced hepatocellular toxicity and mitochondrial function in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2016; 90, 1-9
4. DITRICHOVÁ D.: Fotosenzitivní potenciál léčiv pro zevní i celkové použití. *Medicína pro praxi*. 2008; 5(10), 385-387
5. WILLIAMSON E., DRIVER S., BAXTER K.: Stockley's herbal medicines interactions. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press. 2013; 176-434
6. MALIE R., MARLÈNE B., THEUNIS G. C.: Drug-Drug Interaction After Single Oral Doses of the Furanocoumarin Methoxsalen and Cyclosporine. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 46(7), 768-769
7. ALQASOUMI S. I., AL-REHAILY A. J., ABDEL-KADER M. S.: Phytochemical and pharmacological study of *Ficus cordata* growing in Saudi Arabia. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2014; 27(6), 1841-1849
8. LIU W. X., JIA F. L., HE Y. Y., et al.: Protective effects of 5-methoxypsoralen against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *World Journal Of Gastroenterology*. 2012; 18(18), 2197-20
9. LEE Y., SEO Y. J., LEE J. H., et al.: High-dose prednisolone and psoralen ultraviolet A combination therapy in 36 patients with vitiligo. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2007; 32(5), 499-501
10. LUSZCZKI J. J., GLOWNIAK K., CZUCZWAR S. J.: Time-course and dose-response relationships of imperatorin in the mouse maximal electroshock seizure threshold model. *Neuroscience Research*. 2007; 59(1), 18-22 ZAGAJA M., ANDRES-MACH M., SKALICKA-WOŹNIAK K., et al.: Assessment of the combined treatment with umbelliferone and four classical antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Pharmacology*. 2015; 96(3-4), 175-180
11. ZAGAJA M., ANDRES-MACH M., SKALICKA-WOŹNIAK K., et al.: Assessment of the combined treatment with umbelliferone and four classical antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Pharmacology*. 2015; 96(3-4), 175-180

