

Niepożądane efekty interakcji leków psychotropowych z produktami leczniczymi i suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne

Unwanted effects of psychotropic drug interactions with medicinal products and diet supplements containing plant extracts

Jarosław Woron^{1,2,3}, Marcin Siwek⁴

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM, Kraków

² Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1,

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³ Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

⁴ Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii UJ CM, Kraków

Summary

Aim. Assessment of adverse drug interactions with herbal preparations (HP), i.e., plant medicines and nutritional supplements which contain plant extracts.

Method. Analysis of 147 cases of adverse events with clinical picture indicating probability or certainty of resulting from inclusion of HP into the applied pharmacotherapy (mostly psychotropic drugs).

Results. The most common effect of interactions between SSRI or SNRI antidepressants and HP were hemorrhagic complications associated with Japanese ginkgo biloba (27.45% of complications in this subgroup). Another common complication was serotonin syndrome (SS) (11.8%) occurring during the use of ginseng (one case of SS after the addition of bacopa). In the group of antipsychotic drugs, the highest number of interactions was observed in the case of haloperidol, and the highest number of complications (29.8%) was associated with ginseng (including 6 cases of ventricular arrhythmias in combination with haloperidol), milk thistle (including 7 cases of pancreatitis in combination with haloperidol or risperidone, 1 case of hepatotoxicity after adding aripiprazole) and rhodiola rosea. As for hypnotics and sedatives – interactions with ginseng were most frequently reported, mainly intensified sedative effects, cognitive disorders and disturbances in consciousness. In 132 cases, withdrawal of the plant preparation resulted in a decrease in the severity of the reported adverse reactions or a complete resolution of the described symptoms.

Conclusions. HP (especially ginseng, rhodiola rosea, ginkgo biloba, milk thistle) are associated with a significant risk of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with psychotropic drugs. Because of the resulting complications and side effects, any decision to

include a herbal supplement should be preceded by a detailed safety analysis with benefit and risk assessment.

Słowa kluczowe: leki psychotropowe, leki roślinne, interakcje leków

Key words: psychotropic drugs, herbal drugs, drug interactions

Wstęp

Politerapia w psychiatrii jest często spotykana w praktyce. Lekarze psychiatrzy zlecają, ale też sami pacjenci bez konsultacji lekarza nabywają leki roślinne oraz suplementy diety zawierające wyciągi roślinne, nie bacząc na ryzyko interakcji z jednoczasowo stosowanymi lekami, w tym lekami psychotropowymi [1, 2]. Nawet jeżeli stosujemy jednoczasowo 2 leki, musimy liczyć się z ryzykiem występowania niekorzystnych interakcji, a w przypadku stosowania więcej niż 7 leków wystąpienie interakcji jest pewne, natomiast różny może być obraz kliniczny ich konsekwencji [1–3]. Wraz ze zwiększeniem liczby stosowanych preparatów obserwuje się narastającą częstość występowania nieprawidłowości w leczeniu [4, 5]. Zjawisko to obejmuje m.in. polipragmazję (czyli łączenie wielu leków, które zamiast prowadzić do poszerzenia lub wzmocnienia efektu terapeutycznego, wiąże się z kumulacją interakcji i ryzyka powikłań), ale także nieodpowiednie i niedostateczne stosowanie leków, które w konsekwencji może prowadzić do powikłań oraz braku oczekiwanej skuteczności leczenia.

Przez nieodpowiednią terapię rozumie się przepisywanie preparatów, których stosowanie niesie większe ryzyko niż potencjalne korzyści oraz leczenie niezgodne z obowiązującymi standardami medycznymi [2–4]. Niedostateczne stosowanie leków wiąże się z niewłączaniem terapii, która jest zalecana do leczenia lub prewencji określonej choroby czy zespołu chorobowego. Należy pamiętać, że im gorszy stan zdrowia pacjenta, tym większe zagrożenie politerapią, która może przeistoczyć się w polipragmazję. Obecnie często mówi się nie o objawach niepożądanych leczenia, ale o problemach związanych z leczeniem (*Drug Related Problems – DRPs*). W zakres tego zagadnienia wchodzi, poza niepożądanymi reakcjami lekowymi, konieczność włączania dodatkowego leczenia, stosowanie nieodpowiednich leków i ich dawek, leczenie niekonieczne, indukowanie interakcji lekowych. Jednoznacznie wykazano, że liczba DRPs wzrasta liniowo wraz z liczbą przyjmowanych leków [6].

Leki zawierające wyciągi roślinne są – oprócz leków syntetycznych – coraz częściej stosowane jako leczenie wspomagające depresji, bezsenności czy zaburzeń lękowych. Przykładowo w dostępnym piśmiennictwie w leczeniu depresji i/lub zaburzeń lękowych wskazuje się na skuteczność dziurawca, szafranu, lawendy, ogórecznika lekarskiego, żeńszenia czy różeńca górskiego [7, 8]. Ponieważ leki i suplementy zawierające wyciągi roślinne są stosowane łącznie z innymi lekami psychotropowymi, dochodzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia niekorzystnych interakcji – szczególnie farmakokinetycznych [7]. Warto pamiętać, że preparat roślinny może zawierać w sobie nawet kilka odrębnych substancji aktywnych farmakologicznie, a więc będących w zasadzie odrębnymi lekami, co istotnie zwiększa ryzyko powikłań. Zagadnienie to jest wszakże mało zbadane i rzadko staje się przedmiotem analiz klinicznych [9].

Cel pracy

Celem pracy była ocena występowania niekorzystnych interakcji leków psychotropowych z lekami roślinnymi oraz suplementami diety, które zawierają wyciągi roślinne (PZ – preparaty ziołowe). U wszystkich pacjentów, których historię choroby zakwalifikowano do analizy, występowały objawy niepożądane, o obrazie klinicznym wskazującym w stopniu prawdopodobnym lub pewnym, że skutek w postaci działań niepożądanych wystąpił w sytuacji dołączenia do stosowanej farmakoterapii, której podstawą były leki psychotropowe, leków i/lub suplementów diety zawierających wyciąg roślinne.

Material i metoda

W pracy dokonano analizy merytorycznej 147 zleceń farmakoterapii pacjentów (94 kobiety oraz 53 mężczyzn) zarówno leczonych ambulatoryjnie, jak i hospitalizowanych w okresie od 1 września 2016 do 30 lipca 2017 roku; raporty pochodziły z terenu całej Polski. Średnia wieku kobiet wynosiła 56 lat (48–61 lat), wśród mężczyzn 52 lata (46–58 lat). Raporty o wystąpieniu działań niepożądanych będących konsekwencją niekorzystnych interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami były analizowane w Uniwersyteckim Ośrodku Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków Zakładu Farmakologii Klinicznej UJ CM w Krakowie. W ramach analizy farmakoepidemiologicznej ustalano związek (w tym związek przyczynowo-skutkowy) pomiędzy zastosowanym leczeniem farmakologicznym a działaniami niepożdanymi, jakie wystąpiły. Ocenie poddano interakcje farmakodynamiczne, farmakokinetyczne oraz interakcje związane z sumowaniem się działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków psychotropowych z PZ.

We wszystkich 147 przypadkach wystąpił związek przyczynowo-skutkowy prawdopodobny ($n = 15$) lub pewny ($n = 132$) pomiędzy dołączeniem do stosowanej farmakoterapii leków i/lub suplementów diety a wystąpieniem powikłań o charakterystycznym dla stosowanych leków obrazie klinicznym. Aż 86 przypadków miało związek ze stosowaniem suplementów diety, natomiast 61 przypadków wynikało z podawania leków roślinnych. Na 147 analizowanych przypadków aż w 132 odstawienie preparatu roślinnego spowodowało zmniejszenie nasilenia opisywanych objawów niepożądanych lub ich całkowite ustąpienie.

Niekorzystne interakcje leków oceniano w 4 grupach leków stosowanych w psychiatrii:

- 1) leki przeciwdepresyjne;
- 2) leki przeciwpsychotyczne;
- 3) anksjolityki;
- 4) leki nasenne z grupy Z.

Wyniki

Interakcje i powikłania w grupie leków przeciwdepresyjnych (n = 51)

W tabelach 1–5 zebrano dane dotyczące interakcji leków przeciwdepresyjnych z PZ. Najczęściej spotykanym skutkiem interakcji leków przeciwdepresyjnych z PZ były powikłania krwotoczne wynikające z połączenia leków blokujących wychwyty zwrotny serotoniny z miłorzębem japońskim. Zanotowano je 14 razy, co stanowi 27,45% wszystkich powikłań w tej podgrupie. Zespół serotoninowy stwierdzono 6 razy (11,8% powikłań) i był on efektem połączenia LPD z żeńszem (5 przypadków) lub bacopą (1 przypadek). Poza tym roślinami, których połączenie z lekami przeciwdepresyjnymi prowadziło najczęściej do wystąpienia interakcji i powikłań o różnorodnym charakterze, były: miłorząd japoński (14 przypadków – 27,45% powikłań), żeńszem (13 przypadków, tj. 25,5%); różeniec górski ($n = 8$, tj. 15,7%) i ostropest plamisty ($n = 6$, 11,8%). Połączenia SSRI z ostropestem plamistym, żeńszem czy jeżówką wiązały się z pojedynczymi przypadkami zaburzeń seksualnych (priapizm i/lub zaburzenia ejakulacji). Warto podkreślić również 2 przypadki komorowych zaburzeń rytmu serca – jeden wynikający z połączenia escitalopramu z różencem górskim, a drugi – sertraliny z żeńszem.

Tabela 1. **Interakcje escitalopramu z lekami oraz suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne**

Lek przeciwdepresyjny lub kombinacja leków przeciwdepresyjnych	Liczba przypadków	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety, który jest powodem interakcji	Obraz kliniczny interakcji
Escitalopram	2	ostropest plamisty	kaszel, zaburzenia ejakulacji
Escitalopram	3	miłorząd japoński	Krwawienia
Escitalopram + mirtazapina	1	żeńszem	zespół serotoninowy
Escitalopram	2	żeńszem	zaburzenia ejakulacji, priapizm
Escitalopram	1	różeniec górski	mialgia, komorowe zaburzenia rytmu serca
Escitalopram + trazodon	1	różeniec górski	ból dziąseł

Tabela 2. **Interakcje fluoksetyny z lekami oraz suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne**

Lek przeciwdepresyjny lub kombinacja leków przeciwdepresyjnych	Liczba przypadków	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety, który jest powodem interakcji	Obraz kliniczny interakcji
Fluoksetyna	3	miłorząd japoński	zawroty głowy, hipotensja, krwawienie z nosa
Fluoksetyna	1	jeżówka purpurowa	intensywny świąd skóry, hipotensja
Fluoksetyna	1	bacopa	zespół serotoninowy

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Fluoksetyna	1	żeńszeń	Priapizm
Fluoksetyna + mirtazapina	2	różeniec górski	jakościowe zaburzenia świadomości, zespół niespokojnych nóg

Tabela 3. Interakcje paroksetyny z lekami oraz suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne

Lek przeciwdepresyjny lub kombinacja leków przeciwdepresyjnych	Liczba przypadków	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety, który jest powodem interakcji	Obraz kliniczny interakcji
Paroksetyna	3	miłorząb japoński	krwawienia do OUN – z przewodu pokarmowego, z układu oddechowego
Paroksetyna	2	żeńszeń	zespół serotoninowy
Paroksetyna	2	różeniec górski	bóle głowy, bóle stawów
Paroksetyna + trazodon	2	karambola	bóle głowy, nasilenie zaburzeń ejakulacji
Paroksetyna + kwetiapina	2	żeńszeń	złośliwy zespół neuroleptyczny

Tabela 4. Interakcje sertraliny z lekami oraz suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne

Lek przeciwdepresyjny lub kombinacja leków przeciwdepresyjnych	Liczba przypadków	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety, który jest powodem interakcji	Obraz kliniczny interakcji
Sertralina	4	miłorząb japoński	krwawienie z przewodu pokarmowego, z nosa oraz z dróg rodnych
Sertralina	3	żeńszeń	ból w klatce piersiowej, tachykardia, zaburzenia komorowe rytmu serca
Sertralina	2	jeżówka purpurowa	nagła utrata włosów, priapizm
Sertralina	2	karambola	bruksizm, bóle głowy, nasilenie lęku
Sertralina + mirtazapina	2	jeżówka purpurowa	zespół serotoninowy
Sertralina + agomelatyna	1	ostropest plamisty	Hepatotoksyczność

Tabela 5. Interakcje duloksetyny i wenlafaksyny z lekami oraz suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne

Lek przeciwdepresyjny lub kombinacja leków przeciwdepresyjnych	Liczba przypadków	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety, który jest powodem interakcji	Obraz kliniczny interakcji
Duloksetyna	1	milorzab japoński	krwawienie z przewodu pokarmowego
Duloksetyna	1	żeńszeń	nadpotliwość, zawroty głowy
Duloksetyna	1	dziurawiec	zespół odstawienia, nasilenie lęku
Duloksetyna	1	ostropest plamisty	nasilenie lęku, bóle głowy
Duloksetyna	1	różeniec górski	ostry ból gardła, zaburzenia połykania
Duloksetyna + sertralina	1	różeniec górski	biegunka, żółtaczka, hepatotoksyczność
Wenlafaksyna	1	ostropest plamisty	hepatotoksyczność, żółtaczka
Wenlafaksyna	1	żeńszeń	nadpotliwość, świąd skóry

Interakcje w grupie leków przeciwpsychotycznych (n = 57)

W zakresie leków przeciwpsychotycznych w analizowanych przypadkach stwierdzono interakcje wynikające z podawania 4 z nich. W tabelach 6–9 zebrano dane dotyczące interakcji leków przeciwpsychotycznych z PZ. Aż 25 przypadków (43,9%) dotyczyło interakcji z haloperidolem. Spośród PZ największa liczba interakcji z lekami przeciwpsychotycznymi i następowych powikłań ($n = 17$, tj. 29,8%) wiązała się z zastosowaniemżeńszeń. Na szczególną uwagę zasługuje tutaj 6 przypadków komorowych zaburzeń rytmu (10,5% powikłań w grupie leków przeciwpsychotycznych), które wystąpiły w trakcie łączenia go z haloperidolem. Trzy przypadki komorowych zaburzeń rytmu serca zanotowano również w sytuacji połączenia kwetiapiny z karambolą. Kolejnym poważnym powikłaniem było zapalenie trzustki, związane z połączeniem ostropestu plamistego z haloperidolem (4 przypadki) lub risperidonem (3 przypadki) (łącznie 12,3% wszystkich powikłań w grupie LPP). Duża częstość interakcji wynikała również z połączenia leków przeciwpsychotycznych z różencem górskim i wiązała się z różnorodnymi objawami ($n = 9$, tj. 15,8%). Ponadto u 5 pacjentów połączenie kwetiapiny z żurawiną skutkowało: nadmierną potliwością, sedacją, ślinotokiem i bólami głowy.

Tabela 6. Interakcje haloperidolu z lekami oraz suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne

Lek przeciwpsychotyczny lub kombinacja leków przeciwpsychotycznych	Liczba przypadków	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety, który jest powodem interakcji	Obraz kliniczny interakcji
Haloperidol	5	żeńszeń	nadmierna potliwość, komorowe zaburzenia rytmu serca
Haloperidol	4	różeniec górski	mioklonie, hipoglikemia, sedacja
Haloperidol	4	karambola	bezsensowność, mioklonie, dystonia
Haloperidol	4	ostropest plamisty	zapalenie trzustki, sedacja, nudności, wymioty
Haloperidol	2	bacopa	zatrzymanie moczu, SIADH
Haloperidol	2	dziurawiec zwyczajny	niepokój, nasilenie jakościowych zaburzeń świadomości, delirium
Haloperidol + pernazyina	1	żeńszeń	nadmierna sedacja
Haloperidol + kwetiapina	1	żeńszeń	komorowe zaburzenia rytmu serca
Haloperidol + olanzapina	1	różeniec górski	nadmierna sedacja
Haloperidol + aripiprazol	1	karambola	priapizm

Tabela 7. Interakcje kwetiapiny z lekami oraz suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne

Lek przeciwpsychotyczny lub kombinacja leków przeciwpsychotycznych	Liczba przypadków	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety, który jest powodem interakcji	Obraz kliniczny interakcji
Kwetiapina	5	żurawina	nadmierna potliwość, sedacja, ślinotok, bóle głowy
Kwetiapina	3	karambola	tachykardia zatokowa, komorowe zaburzenia rytmu serca
Kwetiapina	1	dziurawiec zwyczajny	bezsensowność, nasilenie lęku
Kwetiapina + chlorprotiksen	2	żeńszeń	somnambulizm, SIADH
Kwetiapina + sulpiryd	1	różeniec górski	priapizm
Kwetiapina + lewomepromazyna	1	żeńszeń	sedacja, śpiączka

Tabela 8. Interakcje risperidonu z lekami oraz suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne

Lek przeciwpsychotyczny lub kombinacja leków przeciwpsychotycznych	Liczba przypadków	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety, który jest powodem interakcji	Obraz kliniczny interakcji
Risperidon	3	ostropest plamisty	zapalenie trzustki, nudności, wymioty, bóle brzucha
Risperidon	3	żeńszeń	akatyzyja, zespół serotoninowy
Risperidon	3	różeniec górski	katatonja, bóle stawów, nudności, biegunka
Risperidon	2	miłorząb japoński	krwawienie z dziąseł, zawroty głowy, zaburzenia równowagi
Risperidon + chlorprotiksen	1	bacopa	nadmierna potliwość, ślinotok
Risperidon + sulpiryd	1	miłorząb japoński	bóle głowy, zaburzenia widzenia

Tabela 9. Interakcje aripirazolu z lekami oraz suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne

Lek przeciwpsychotyczny lub kombinacja leków przeciwpsychotycznych	Liczba przypadków	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety, który jest powodem interakcji	Obraz kliniczny interakcji
Aripirazol	3	żeńszeń	ślinotok, udar, kaszel
Aripirazol	1	karambola	zapalenie pochwy
Aripirazol	1	ostropest plamisty	hepatotoksyczność, żółtaczka
Aripirazol + olanzapina	1	żeńszeń	senność, nasilenie lęku

Interakcje leków anksjolitycznych (n = 31)

Tabela 10 przedstawia dane dotyczące interakcji leków z grupy benzodiazepin z PZ. Prawie połowę przypadków stanowiły powikłania będące następstwem połączenia leków z tej grupy z żeńszem (n = 14, 45,2%), polegające najczęściej na potęgowaniu działania leków uspokajających, które prowadzi do wystąpienia nadmiernej sedacji, zaburzeń świadomości oraz zaburzeń poznawczych.

Tabela 10. Interakcje leków z grupy benzodiazepin z lekami oraz suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne

Benzodiazepina w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami	Liczba przypadków	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety, który jest powodem interakcji	Obraz kliniczny interakcji
Diazepam	5	żeńszeń	halucynacje, ataksja nadmierna sedacja

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Diazepam	3	różeniec górski	nadmierna sedacja, halucynacje, zawroty głowy
Diazepam + sulpiryd	2	ostropest plamisty	nudności, wymioty, hiperbilirubinemia
Diazepam	3	karambola	nadmierna sedacja, śpiączka
Diazepam	2	miłorząb japoński	zawroty głowy, zaburzenia widzenia
Klorazepat	2	żeńszeń	psychoza, ślinotok
Klorazepat	2	dziurawiec zwyczajny	zespół z odstawienia, drgawki, nasilenie lęku
Klorazepat + mirtazapina	2	żeńszeń	nadmierna sedacja, majaczenie
Klorazepat + mianseryna	2	żeńszeń	sedacja, splątanie, majaczenie
Alprazolam	2	żeńszeń	sedacja, zaburzenia pamięci
Alprazolam	1	bacopa	zaburzenia pamięci, niepamięć wsteczna
Alprazolam	1	różeniec górski	ślinotok, hipotensja
Alprazolam + trazodon	1	miłorząb japoński	zawroty głowy, hipotensja
Klonazepam	1	żeńszeń	psychoza
Klonazepam	1	różeniec górski	nadmierna potliwość
Klonazepam	1	dziurawiec zwyczajny	zespół z odstawienia – nasilenie lęku, bezsenność, drżenie samoistne, tachykardia zatokowa, nadmierna potliwość

Interakcje leków nasennych z grupy Z ($n = 8$)

Tabela 11 zawiera dane dotyczące niekorzystnych interakcji zopiklonu i zolpidemu z preparatami roślinnymi. Ponownie najczęstszą ich przyczyną było zastosowanie preparatów żeńszczenia ($n = 5, 62,5\%$).

Tabela 11. Interakcje zopiklonu i zolpidemu z lekami oraz suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne

Lek nasenny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami	Liczba przypadków	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety, który jest powodem interakcji	Obraz kliniczny interakcji
Zopiklon	2	żeńszeń	parasomnie N-REM
Zopiklon	1	karambola	halucynacje
Zopiklon + mianseryna	1	żeńszeń	ból głowy, tachykardia zatokowa

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Zolpidem	2	żeńszeń	komorowe zaburzenia rytmu serca
Zolpidem	1	Bacopa	amnezja
Zolpidem	1	miłorzęb japoński	zawroty głowy, senność w ciągu dnia, niemożność zaśnięcia wieczorem

Dyskusja

W przeprowadzonej analizie w grupie leków przeciwdepresyjnych niekorzystne interakcje z preparatami ziołowymi dotyczyły prawie wyłącznie leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny lub serotoniny i noradrenaliny. Najczęściej spotykanym skutkiem interakcji tych leków przeciwdepresyjnych z PZ były powikłania krwotoczne i głównie wynikały one z połączenia z preparatami miłorzębu japońskiego (27,45% wszystkich powikłań w tej podgrupie). Kolejnym częstym powikłaniem był zespół serotoninowy (11,8% powikłań), najczęściej pojawiający się w trakcie stosowania żeńszenia (zanotowano też jeden przypadek ZS po dołączeniu bacopy). Roślinami, których połączenie z lekami przeciwdepresyjnymi prowadziło najczęściej do wystąpienia interakcji i powikłań o różnorodnym charakterze, były: miłorzęb japoński (27,45% powikłań), żeńszeń (25,5%), różeniec górski (15,7%) i ostropest plamisty (11,8%).

W grupie leków przeciwpsychotycznych największą liczbę interakcji stwierdzono w przypadku haloperidolu, a spośród preparatów ziołowych największa liczba interakcji z lekami przeciwpsychotycznymi i następowych powikłań (29,8%) wiązała się z zastosowaniem żeńszenia (w tym 6 przypadków komorowych zaburzeń rytmu w połączeniu z haloperidolem), ostropestu plamistego (w tym 7 przypadków zapalenia trzustki w połączeniu z haloperidolem lub risperidonem oraz 1 przypadek hepatotoksyczności po dołączeniu do aripiprazolu) i różenia górskiego.

W grupie leków nasennych i uspokajających najczęściej notowano interakcje z żeńszaniem, wiążące się zwykle z nasileniem działania sedatywnego, zaburzeń świadomości i zaburzeń poznawczych. Generalnie aż 1/3 przypadków wszystkich analizowanych interakcji i powikłań miała związek z zastosowaniem preparatów żeńszenia, 15% z zastosowaniem różenia górskiego, 14,3% miłorzębu japońskiego, a 10,2% ostropestu.

W zakresie opisanych interakcji w literaturze przedmiotu praktycznie brak jest opisów przypadków interakcji leków psychotropowych z ostropestem plamistym oraz bacopą. Pojedyncze dane dotyczą interakcji leków psychotropowych z wyciągami z różenia górskiego. Nie ma także danych na temat interakcji leków z grupy benzodiazepin oraz leków nasennych typu Z z wyciągami z miłorzębu japońskiego.

Jak wynika z przedstawionych danych, interakcje leków z preparatami ziołowymi stanowią istotny problem w farmakoterapii w psychiatrii. Metabolizm większości leków psychotropowych dokonujących się przy udziale izoenzymów cytochromu P450 predysponuje do występowania interakcji farmakokinetycznych także w przypadku

jednoczesowego stosowania leków psychotropowych z lekami roślinnymi i suplementami diety, które zawierają wyciągi roślinne (tab. 12–14) [10–12].

Tabela 12. Produkty roślinne wchodzące w skład suplementów diety oraz leków roślinnych będące najczęściej przyczyną interakcji z lekami psychotropowymi [11]

Składnik roślinny stanowiący substancję czynną leku lub suplementu diety	Wpływ na izoenzymy cytochromu P450 oraz inne istotne efekty farmakologiczne	Sugerowane/spodziewane działanie lub wskazanie do stosowania
Ostropest plamisty Sylibum marianum	inhibitor CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9	hepatoprotekcyjne, w tym w hepatopatiach polekowych
Różeniec górski Rhodiola rosea	inhibitor CYP2D6	działanie przeciwdepresyjne oraz adaptogenne
Miłorząb japoński Ginkgo biloba	inhibitor CYP2C9, wykazuje działanie przeciwpłytkowe, które może sumować się z działaniem przeciwpłytkowym SSRI lub SNRI	flawony i flawonole zawarte w surowcu roślinnym mają poprawiać ukrwienie OUN, zwiększać wydolność psychiczną, redukować zaburzenia pamięci oraz działać przeciwdepresyjnie
Karambola (oskoman polspolity) Averhoa carambola	inhibitor CYP3A4	działanie przeciwłękowe, wzmacniające układ odpornościowy, poprawia równowagę psychiczną, bogaty w magnez
Dziurawiec Hypericum perforatum	induktor CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 blokowanie monoaminooksydazy	hiperycyna i hiperforyna wykazują działanie przeciwdepresyjne
Żeńśzeń Panax ginseng	inhibitor CYP3A4, CYP2D6, nasila tonus serotonergiczny	działanie przeciwdepresyjne, poprawiające wydolność seksualną
Bacopa Suttera difusa	inhibitor CYP3A4, wykazuje działanie serotonergiczne	wykazuje efekt sedatywny, zmniejsza stres, wykazuje pozytywny wpływ na nastrój, działa przeciwłękowo, poprawia pamięć
Żurawina Oxycoccus vaccinium	inhibitor CYP2C9, CYP3A4, powoduje zakwaszenie moczu, może zmieniać eliminację leków drogą nerkową	infekcje dróg moczowych
Jeżówka purpurowa Echinacea purpurea	inhibitor CYP3A4	wzmocnienie odporności, w tym u pacjentów chorych na depresję

Tabela 13. Leki przeciwdepresyjne a izoenzymy cytochromu P450 [3]

Lek przeciwdepresyjny	Udział izoenzymów cytochromu P450 w metabolizmie leku	Izoenzymy cytochromu P450, których aktywność jest hamowana przez lek
Citalopram	2C19, 3A4, 2D6	

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Escitalopram	2C19, 3A4, 2D6	
Fluoksetyna	2D6, 2C9, 2C19, 3A4	2D6++, 2C19+, 2C9+, 3A4+
Fluwoksamina	2D6, 1A2	1A2++, 2C19++, 2C9+, 3A4+, 2D6+
Paroksetyna	2D6, 3A4	2D6++, 3A4+, 1A2+, 2C9+, 2C19+
Sertralina	2C19, 2C9, 3A4	2C9+, 2C19+, 3A4+, 1A2+, 2D6+
Duloksetyna	2D6, 1A2	2D6+
Wenlafaksyna	2D6	

Tabela 14. **Izoenzymy cytochromu P450 uczestniczące w metabolizmie wybranych leków przeciwpsychotycznych [3]**

Lek przeciwpsychotyczny	Izoenzymy cytochromu P450 biorące udział w metabolizmie leku
Haloperidol	CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2
Risperidon	CYP2D6, CYP3A4
Kwetiapina	CYP3A4
Aripiprazol	CYP2D6, CYP3A4

Przedstawione przypadki oraz wcześniejsze doniesienia kliniczne wskazują, że preparaty roślinne, indukując interakcje, głównie w mechanizmie farmakokinetycznym, mogą powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia niepożądanych działań leków psychotropowych o różnym obrazie klinicznym [8, 9, 13]. W trakcie leczenia lekami psychotropowymi z grupy SSRI i SNRI powinno unikać się stosowania preparatów zawierających wyciągi z miłorzębu japońskiego, ze względu na znaczące ryzyko powikłań krwotocznych, przede wszystkim głównie na skutek sumowania się działania przeciwplatekowego LPD i miłorzębu. Ryzyko powikłań krwotocznych po lekach blokujących wychwyt zwrotny serotoniny jest zróżnicowane i zależne głównie od ich powinowactwa do transportera serotoninowego oraz obecności innych mechanizmów farmakodynamicznych (tab. 15).

Tabela 15. **Stosowanie SSRI/SNRI a ryzyko występowania krwawień [3, 14]**

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Małe ryzyko
Paroksetyna	citalopram/escitalopram	wortiooksetyna
Duloksetyna	fluwoksamina	trazodon
Sertralina	wenlafaksyna	
Fluoksetyna		

Preparaty z miłorzębu mogą dodatkowo przyspieszać metabolizm omeprazolu i esomeprazolu, zwłaszcza w mechanizmie indukcji CYP2C19, a to w następstwie prowadzi do zmniejszenia ich skuteczności w zakresie zabezpieczania przed krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, co może potęgować ryzyko krwawień w trakcie stosowania SSRI czy SNRI [7, 9, 10]. Poza powikłaniami krwotocznymi w literaturze przedmiotu opisywane są też inne skutki niepożądane łączenia miłorzębu z leczeniem psychotropowym. Przykładem tego mogą być pojedyncze przypadki śpiączki przy łącznym stosowaniu miłorzębu i trazodonu oraz priapizmu u pacjentów przyjmujących risperidon z miłorzębem [8, 9, 13, 15]. Miłorząd zmniejsza stężenie i skuteczność walproinianów. Może również ograniczać działanie przeciwłękowe i nasenne benzodiazepin. W analizowanym materiale połączenie miłorzębu z lekami nasennymi i/lub uspokajającymi oraz w jednym przypadku połączenie z fluoksetyną wiązało się również z wystąpieniem przypadków zawrotów głowy, senności i hipotensji [8, 9, 13, 15].

Jak wynika z przeprowadzonych przez nas analiz oraz innych doniesień, kolejną grupą preparatów obarczonych wysokim ryzykiem interakcji z lekami psychotropowymi są preparaty żeńszenia. Podobnie jak preparaty z miłorzębu japońskiego mogą one zwiększać częstość powikłań krwotocznych po SSRI i SNRI, a ich działanie serotoninergiczne przyczynia się do wzrostu ryzyka zespołu serotoninowego [3]. Przedstawione w naszej analizie przypadki zaburzeń rytmu serca, które były konsekwencją interakcji haloperidolu z preparatami zawierającymi wyciągi z żeńszenia, mogły wynikać z sumowania się wpływu na wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG [3]. Na uwagę zasługuje również ryzyko niepożądanych efektów wynikających z dołączenia żeńszenia do leków nasennych i uspokajających. Poza nasileniem senności i sedacji zanotowaliśmy w tych przypadkach zaburzenia rytmu serca (pojedyncze przypadki połączenia z zopiklonem lub zolpidemem) oraz objawy psychotyczne (pojedyncze przypadki połączenia z klorazepatem czy klonazepamem).

Okazało się także, że w przypadku leczenia psychotropowego warto unikać stosowania w celu hepatoprotekcyjnym wyciągów z ostropestu plamistego. Zawarte w surowcu flawonoglikany działają hamująco w stosunku do aktywności izoenzymów CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 i mogą paradoksalnie nasilać wręcz hepatotoksyczność niektórych leków, a także zmieniać ryzyko występowania objawów niepożądanych (w tym innych powikłań z przewodu pokarmowego) [9, 13].

Na polskim rynku pojawia się coraz więcej suplementów diety oraz leków roślinnych, o których wiedza jest szczątkowa. Przykładem takiego suplementu jest polecana w terapiach ajurwedyjskich bacopa, która wykazuje działanie serotoninergiczne, a zatem może w połączeniu z innymi lekami indukować wystąpienie zespołu serotoninowego [15]. W analizowanym materiale stwierdziliśmy jeden przypadek ZS po połączeniu bacopy z fluoksetyną.

Podczas stosowania leków psychotropowych w połączeniu z preparatami roślinnymi mogą występować rzadsze, ale istotne powikłania i działania niepożądane, takie jak ślinotok (w naszym materiale w przypadku połączeń: kwetiapina + żurawina, risperidon + bacopa, aripiprazol + żeńszień), nadpotliwość (związana z żeńszeniem, żurawiną, bacopą lub różёнcem górskim) czy zapalenie pochwy (w analizowanym przez nas materiale – przypadek połączenia aripiprazolu z karambolą) [9, 13]. Z kolei

w przypadku jednoczesowego podawania benzodiazepin z wyciągami z dziurawca jedną z konsekwencji takiego połączenia może być wystąpienie zespołu z odstawienia na skutek spadku stężenia benzodiazepiny w wyniku indukcji enzymatycznej [1, 9]. U pacjentów stosujących leki nasenne z grupy Z w przypadku zaburzenia ich metabolizmu przez leki roślinne może dojść do zwiększenia ryzyka wystąpienia parasomnii NonREM oraz halucynacji [9]. W analizowanym przez nas materiale odnotowaliśmy jeden przypadek halucynacji po połączeniu zopiklonu z karambolą oraz jeden przypadek zaburzeń pamięci po dołączeniu bacopy do zolpidemu – jest to o tyle istotne, że w literaturze przedmiotu wskazuje się na znaczące ryzyko złożonych amnestycznych zaburzeń zachowania związanych z zolpidemem [16].

Wnioski

Preparaty ziołowe (zwłaszcza te zawierające wyciągi z żeńszenia, różeńca górskiego, miłorzębu japońskiego czy ostropestu) obciążone są znaczącym ryzykiem interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych z lekami psychotropowymi. Ze względu na wynikające z tego powikłania i działania niepożądane każda decyzja dotycząca dołączenia preparatu ziołowego powinna być poprzedzona szczegółową analizą bezpieczeństwa oraz bilansu korzyści i ryzyka. Jako że niepożądane interakcje występują dość często i są poważne (krwawienia, dystonia, nadmierna sedacja, zapalenie trzustki, zespół serotoninowy itd.), konieczne jest dokładne informowanie pacjentów o takiej możliwości i wskazanie im działań, które muszą podjąć po zaobserwowaniu u siebie niepokojących objawów.

Piśmiennictwo

1. McIntyre E, Saliba AJ, Wiener KK, Sarris J. *Herbal medicine use behaviour in Australian adults who experience anxiety: A descriptive study*. BMC Complement. Altern. Med. 2016; 16: 60. Doi: 10.1186/s12906-016-1022-3.
2. Vickers KA, Jolly KB, Greenfield SM. *Herbal medicine: Women's views, knowledge and interaction with doctors: A qualitative study*. BMC Complement. Altern. Med. 2006; 6: 40. Doi: 10.1186/1472-6882-6-40.
3. Scahtzberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of psychopharmacology*. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2017.
4. Grassi L, Riba M. *Psychopharmacology in oncology and palliative care*. Springer; 2014.
5. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2014*. Dorsington: Lloyd-Reinhold Communications; 2014.
6. Benichou C. *Adverse drug reactions*. Chichester: Wiley; 1994.
7. Hochadel MA. *Mosby's drug reference for health professions*. Saint Louis: Elsevier; 2016.
8. Szafranski T. *Leki ziołowe w leczeniu depresji – aktualny stan wiedzy*. Psychiatr. Pol. 2014; 48(1): 59–73.
9. Hansten PD, Horn JR. *Top 100 Drug Interactions 2017*. Freeland: H&H Publications; 2017.

10. Kostka-Trąbka E, Woron J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.
11. Williamson E, Driver S, Baxter K. *Stockley's herbal medicines interactions*. London: Pharmaceutical Press; 2013.
12. Preston CL. *Stockley's drug interactions 2015*. London: Pharmaceutical Press; 2014.
13. Litt JZ, Shear NH. *Drug eruption & reaction manual*. Boca Raton: CRC Press; 2017.
14. Siwek M. *Dekalog leczenia depresji*. Warszawa: ITEM – publishing; 2016.
15. Braun L, Cohen M. *Essential herbs & natural supplements*. Chatswood: Elsevier; 2017.
16. Cubała WJ, Gabrielsson A. *Sleep related amnesic behaviors due to Zolpidem*. *Klinika Psychofarmakologii Bulletin-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2013; 24(2): 188–194.

Otrzymano: 7.11.2017

Zrecenzowano: 17.11.2017

Otrzymano po poprawie: 30.11.2017

Przyjęto do druku: 5.12.2017

Adres: Jarosław Woron
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
e-mail: farmakologiawpraktyce@woron.eu
Autorzy deklaruja brak konfliktu interesów.