

Interakcje pomiędzy syntetycznymi lekami stosowanymi w wybranych schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego a suplementami diety i lekami ziołowymi

Interactions between synthetic drugs used in treatment of selected central nervous system disorders and dietary supplements and herbal drugs

Katarzyna Zabłocka-Słowińska¹, Katarzyna Jawn a¹, Jadwiga Biernat^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Bromatologii i Dietetyki UM we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. H. Grajeta

² Zakład Żywienia Człowieka UP we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. J. Biernat

Summary

The risk of interaction between dietary supplements, herbal drugs and synthetic drugs increases when patients are treated chronically, e.g. due to impairment of central nervous system (CNS) – depression, psychotic disorders, Parkinson's and Alzheimer's diseases. On the basis of scientific literature, there was shown that simultaneous intake of antidepressants, antipsychotic drugs and herbal drugs or dietary supplements containing: St. John's wort, valerian root, ginkgo biloba leaf, hops, and food ingredients: dietary fiber or folic acid, may lead to interactions. Dietary fiber supplementation should be applied carefully during treatment of Parkinson's disease and in case of Alzheimer disease treatment – supplements containing ginkgo biloba leaf can increase the risk of interaction. Knowledge of these interactions is essential in effective treatment of this illness. However this area of science should be verified constantly due to growing number of new products registered as a supplements – often with complex composition.

Słowa kluczowe: suplement diety, lek ziołowy, interakcje, zaburzenia OUN

Key word: dietary supplement, herbal drug, interactions, CNS disorders

Wstęp

Stale rosnąca liczba suplementów diety i leków ziołowych prowadzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia interakcji pomiędzy ich składnikami a syntetycznymi lekami przyjmowanymi doustnie. Niebezpieczeństwo to szczególnie często pojawia się, gdy chorzy leczeni są przewlekle, np.: na zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [1]. U takich chorych ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy produktami

dostępny bez recepty a lekami jest nasilone występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych, co przekłada się na możliwość niekontrolowanego przyjmowania dodatkowych preparatów bez konsultacji z lekarzem. Częstotliwość występowania schorzeń psychicznych bądź neurologicznych zwiększa się wraz z wiekiem [2–4]. U chorych w podeszłym wieku dochodzi ponadto do zaburzeń w metabolizmie ksenobiotyków, co jest dodatkowym, niekorzystnym czynnikiem powodującym zmianę profilu działania leków. Wraz ze starzeniem się organizmu zwiększa się również liczba występujących chorób i dysfunkcji narządów, co zwykle prowadzi do polifarmakoterapii [5, 6]. Wielu chorych uważa ponadto, że suplementy diety i leki ziołowe nie zawierają w swoim składzie „syntetycznych substancji” i są w związku z tym bezpieczne [7]. Mnogość czynników, które mogą inicjować ryzyko wystąpienia interakcji, powoduje, że stosowanie suplementów diety i leków ziołowych u osób z zaburzeniami OUN powinno być rozważane niezwykle ostrożnie. Szczególną opieką powinny zostać objęte osoby starsze oraz z zaburzonymi procesami poznawczymi.

Cel

W pracy omówiono stwierdzone w badaniach interakcje pomiędzy składnikami suplementów diety i leków ziołowych a lekami syntetycznymi stosowanymi w terapii depresji, schorzeń psychicznych, choroby Alzheimera oraz choroby Parkinsona.

Leki stosowane w terapii schorzeń psychicznych

Wprowadzenie do lecznictwa w latach 50. ubiegłego wieku nowych form leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych umożliwiło opuszczenie przez chorych szpitali i rozpoczęcie skutecznego leczenia ambulatoryjnego [8]. Spośród schorzeń psychicznych depresja jest najczęściej występującym, szczególnie w wieku podeszłym, zaburzeniem funkcji ośrodkowego układu nerwowego [9]. Każdego roku schorzenie to dotyka ok. 100 mln osób na świecie i jest jedną z głównych przyczyn hospitalizacji po 50 r.ż. U chorych obserwuje się nie tylko obniżenie nastroju, ale również zaburzenie funkcji poznawczych [10]. Obok tradycyjnej terapii chorzy często stosują leki ziołowe bądź suplementy diety jako komplementarną metodę leczenia depresji. Wynika to z faktu, że produkty takie dają zwykle mniej działań niepożądanych, są tańsze, a ponadto dostępność do nich jest nieograniczona [11]. Składniki ziołowe występują nie tylko w lekach ziołowych, ale również w preparatach rejestrowanych jako suplementy diety.

Ziele dziurawca zwyczajnego (*Herba Hyperici*) jest składnikiem wielu ziołowych leków i suplementów diety poprawiających nastrój. Duża liczba interakcji występujących podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwpsychotycznych oraz produktów zawierających w swoim składzie ziele dziurawca wynika z pobudzania przez składniki czynne (głównie hiperforynę) aktywności izoenzymów CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 cytochromu P450 oraz oddziaływania na aktywność P-glikoproteiny – białka biorącego udział w transporcie leków [12]. Wykazano, że ziele dziurawca zwyczajnego może wchodzić w interakcje z następującymi lekami przeciwdepresyjnymi,

przeciwpyschotycznymi, przeciwłękowymi i nasennymi (będącymi substratami dla wymienionych wyżej izoenzymów cytochromu P450): imipraminą, klomipraminą, amitryptyliną, citalopramem, klozapiną, sertindolem, alprazolamem, diazepamem, zopiklonem [13]. Biologicznie czynne składniki dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą w niewielkim stopniu hamować aktywność monoaminooksydazy, a także należą do ligandów aktywujących receptor X pregnanu [14, 15]. Aktywacja jądrowego receptora zwiększa transkrypcję genów odpowiedzialnych za syntezę enzymów fazy I oraz enzymów fazy II, co skutkuje przyspieszonym metabolizmem i eliminacją ksenobiotyków [15].

Podaż suplementów diety i leków ziołowych zawierających w składzie dziurawiec zwyczajny przyspiesza metabolizm alprazolamu. W badaniach Markowitza i wsp. [16] wykazano, że 14-dniowa suplementacja diety preparatem z dziurawca w postaci tabletek zawierających 300 mg ekstraktu (3 x dziennie) powodowała dwukrotne obniżenie wartości pola powierzchni pod krzywą (area under the curve – *AUC*) dla alprazolamu oraz dwukrotny wzrost klirensu tego leku. Arold i wsp. [17], stosując ekstrakt z dziurawca o niskiej zawartości hiperforyny, nie obserwowali jednak takiego wpływu na farmakokinetykę alprazolamu. Odmienne wyniki badań wskazują, że przyspieszony metabolizm alprazolamu podczas jednoczesnej podaży preparatów z dziurawca najprawdopodobniej wynika z obecności hiperforyny.

Korzeń żeń-szenia (*Radix Panax ginseng*) jest jednym z najczęściej występujących surowców roślinnych w suplementach diety i lekach ziołowych [18]. Potencjalne niebezpieczeństwo podczas jednoczesnego stosowania go z lekami syntetycznymi wynika z wpływu biologicznie czynnych substancji występujących w tej roślinie na aktywność izoenzymu CYP3A4. Ginsenozydy, będące biologicznie czynnymi związkami żeń-szenia, w wysokich stężeniach hamują aktywność P-glikoproteiny [19]. Stosowanie suplementów diety i leków ziołowych zawierających korzeń żeń-szenia u osób ze schorzeniami psychicznymi jest szczególnie niebezpieczne w przypadku chorych stosujących inhibitory MAO i haloperidol, gdyż biologicznie czynne związki tej rośliny mogą nasilać działanie wymienionych leków [20].

Przyjmowanie suplementów diety zawierających w składzie błonnik pokarmowy podczas stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych może zmieniać parametry farmakokinetyczne tej grupy leków. W badaniu Watanabe i wsp. [21] wykazano, że jednoczesne podawanie szczyrom imipraminy (30 mg/kg mc. per os) oraz alginianu sodu w stężeniach: 0,3%, 1% oraz 3% powodowało obniżenie stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi (C_{max}) do następujących wartości: 172, 151,7 oraz 132 ng/ml. Zaobserwowano ponadto istotne statystycznie wydłużenie czasu potrzebnego do osiągnięcia maksymalnego stężenia imipraminy w surowicy krwi (T_{max}) przy jednoczesnym podawaniu 3% alginianu sodu. Autorzy wykazali, że zmiany te wynikały z zaburzonego wchłaniania leku, co związane było m.in. z absorbowaniem substancji leczniczej przez cząsteczki alginianu sodu.

Szparag dziki (*Asparagus racemosus*) jest rośliną wykorzystywaną w tradycyjnej medycynie chińskiej jako środek wspomagający prawidłowe funkcjonowanie organizmu, zwiększający jego siły witalne i obronne. Wykazano również, że zwiększa laktację [22]. W Polsce występuje w preparacie pod nazwą Intim-Y. W badaniach Meena

i wsp. [23] obserwowano m.in. hamowanie aktywności monoaminooksydazy A i B przez metanolowe ekstrakty z korzenia szparaga dzikiego. Nie obserwowano takiego działania przy zastosowaniu ekstraktów heksanowych i chloroformowych. Hamowanie aktywności MAO było najprawdopodobniej wynikiem wysokiego stężenia saponin w ekstraktach metanolowych. Inhibitory MAO należą do powszechnie znanych, choć coraz rzadziej przepisywanych ze względu na wiele niekorzystnych interakcji, leków przeciwdepresyjnych [24]. Zarówno ekstrakty z *A. racemosus*, jak i inhibitory MAO wykazują podobny mechanizm działania, dlatego też możliwe są farmakodynamiczne interakcje podczas jednoczesnego przyjmowania syntetycznych leków oraz suplementów diety i leków ziołowych zawierających w składzie tę roślinę.

Kwas foliowy jest niezbędnym substratem do syntezy DNA, RNA oraz białek. Bierze ponadto udział w katabolizmie histydyny do kwasu glutaminowego oraz w przemianie homocysteiny do metioniny [25]. Udowodniono również, że niedobór kwasu foliowego ma bezpośredni związek z zaburzeniami lękowymi oraz z zaburzeniami nastroju [26]. W badaniach przeprowadzonych przez Brocardo i wsp. [27] wykazano, że jednoczesne podawanie per os myszom fluoksetyny w dawce 10 mg/kg mc. per os oraz kwasu foliowego w dawce 10 mg/kg mc. per os skutkowało skróceniem czasu bezruchu w wymuszonym teście pływania (czyli nasileniem aktywności przeciwdepresyjnej) w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie myszy, którym podawano jedynie fluoksetynę lub tylko kwas foliowy. Resler i wsp. [28] w badaniu przeprowadzonym z udziałem 27 chorych również wykazali, za pomocą Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale), synergistyczne, przeciwdepresyjne działanie fluoksetyny i kwasu foliowego. Na podstawie tych wyników wydaje się, że suplementacja kwasem foliowym diety chorych na depresję może osłabiać objawy choroby, a tym samym prowadzić do mniejszego zapotrzebowania na leki przeciwdepresyjne.

Robertson i wsp. [29] wykazali, że substancje biologicznie czynne występujące w miłorzębie dwuklapowym (*Ginkgo biloba*) przyspieszały metabolizm midazolamu. 14 chorym podawano ekstrakt z miłorzębu japońskiego przez miesiąc w dawce 120 mg 2 razy/dobę. W ostatnim dniu badania podano midazolam w dawce 8 mg/dobę. Stężenie maksymalne midazolamu (C_{max}) oraz AUC dla tego leku zmniejszyły się o około jedną trzecią w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu Uchidy i wsp. [30] podawanie ekstraktu z *G. biloba* 10 zdrowym ochotnikom przez 28 dni w dawce 360 mg/dzień powodowało z kolei zwiększenie wartości AUC dla pojedynczej dawki midazolamu o około jedną czwartą w odniesieniu do pomiarów sprzed suplementacji. Interesujące wyniki otrzymali Chermat i wsp. [31], badając społeczne zachowanie szczurów po podaniu diazepam i ekstraktu z *G. biloba*. Dietę szczurów suplementowano preparatem z miłorzębu dwuklapowego w dawce 96 mg/kg mc./dobę przez 8 dni, a następnie wprowadzano dożylnie diazepam w dawce 1 mg/kg mc. Obserwowano znacznie bardziej rozwinięte zachowanie społeczne w grupie otrzymującej jednocześnie benzodiazepinę i ekstrakt z miłorzębu.

Zarówno diazepam, jak i midazolam są substratami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450. Sugeruje się ponadto, że ekstrakt z miłorzębu dwuklapowego może wchodzić w interakcje z tymi benzodiazepinami w wyniku antagonistycznego działania

na receptory GABA-A [32]. Zróżnicowane wyniki uzyskane przez Uchidę i wsp. [30] oraz Chermat i wsp. [31] potwierdzają, że niezbędne są dalsze badania, by ostatecznie wyjaśnić mechanizm tej interakcji.

Pieprz metystynowy (*Piper methysticum*), znany również jako kava kava, należy do roślin z rodziny pieprzowatych. Stosowany jest głównie ze względu na lekkie działanie psychoaktywne i anksjolityczne, które wynika w głównej mierze z obecności w surowcu biologicznie czynnych związków – kawalaktonów [33]. Wykazano, że *P. methysticum* może zaburzać farmakokinetykę niektórych leków przez hamowanie aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 cytochromu P450 [34]. Szczególnie niebezpieczne jest stosowanie suplementów diety i leków ziołowych zawierających w składzie *P. methysticum* podczas leczenia depresji, zaburzeń lękowych i innych schorzeń psychicznych, gdyż wiele leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych podlega metabolizmowi z udziałem wymienionych izoenzymów [35]. Leki stosowane w terapii zaburzeń OUN, podlegające metabolizmowi przez wybrane izoenzymy cytochromu P450, przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Leki stosowane w terapii zaburzeń OUN, metabolizowane przez wybrane izoenzymy cytochromu P450 [29]

Izoenzym CYP450	Leki stosowane w terapii zaburzeń OUN
CYP1A2	imipramina, klomipramina, klozapina, fluwoksamina
CYP 2C9	amitryptylina, karbamazepina
CYP2C19	amitryptylina, klomipramina, diazepam, imipramina
CYP2D6	amitryptylina, citalopram, klomipramina, chlorpromazyna, dezypramina, flufenazyna, fluoksetyna, fluwoksamina, haloperidol, imipramina, mianseryna, paroksetyna, risperidon
CYP3A4	alprazolam, amitryptylina, karbamazepina, klozapina, citalopram, diazepam, haloperidol, imipramina, triazolam, zopiklon

Stosowanie suplementów diety zawierających korzeń pieprzu metystynowego podczas terapii antydepresantami może prowadzić do zwiększenia stężenia leków w surowicy krwi, a tym samym do nasilenia działań niepożądanych. W badaniach Garetta i wsp. [36] przeprowadzonych na szczurach wykazano również, że ekstrakt z *P. methysticum* i diazepam synergistycznie hamują aktywność ruchową zwierząt. Autorzy nie wykazali jednocześnie antagonistycznego działania flumazenilu i ekstraktu z *P. methysticum*. Pozwala to na stwierdzenie, że działanie przeciwłękowe suplementów diety i leków ziołowych zawierających korzeń pieprzu metystynowego jest wynikiem innego mechanizmu niż pobudzenie receptorów GABA-A [36]. Na podstawie piśmiennictwa naukowego wykazano, że przeciwwskazane jest łączenie suplementów diety i leków ziołowych zawierających *P. methysticum* z benzodiazepinami, barbituranami, lekami przeciwpsychotycznymi oraz alkoholem [37]. Niebezpieczeństwo stosowania produktów zawierających *P. methysticum* wynika ponadto z hepatotoksycznego działania flawokawainy B występującej w korzeniu rośliny [38]. Mimo że doniesienia o hepatotoksyczności suplementów diety i leków ziołowych zawierających *P.*

methysticum są niejednoznaczne, to jednak w większości krajów Europy i w Stanach Zjednoczonych produkty te zostały wycofane ze sprzedaży [38, 39].

Przyjmowanie suplementów diety i leków ziołowych zawierających korzeń kozłka lekarskiego (*Valerianae officinalis radix*) podczas terapii alprazolamem może zaburzać farmakokinetykę tego leku. W badaniu przeprowadzonym wśród 12 zdrowych ochotników Donovan i wsp. [40] wykazali znamienne wzrost (o 24%) stężenia alprazolamu podanego po 14-dniowej suplementacji diety suchym ekstraktem (1000 mg) z korzenia kozłka lekarskiego w porównaniu z wartością uzyskaną przed doświadczeniem. Autorzy nie stwierdzili jednak istotnych statystycznie zmian w pozostałych parametrach farmakokinetycznych. Alprazolam jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. 1 g ekstraktu z kozłka użytego w opisanym badaniu zawierał 11 mg kwasu walerenowego, który jest potencjalnym inhibitorem aktywności izoenzymu CYP3A4 i może hamować metabolizm leku. Suplementy diety i leki ziołowe zawierające korzeń kozłka lekarskiego wykazują ponadto działanie uspokajające i mogą wywierać addytywny wpływ na działanie benzodiazepin [41].

Innymi składnikami suplementów diety i leków ziołowych, istotnie oddziałującymi z lekami syntetycznymi stosowanymi w leczeniu depresji, są szyszki chmielu (*Humuli lupuli strobuli*). W badaniu Rascovica i wsp. [42] podawano myszom diazepam w dawce 3 mg/kg mc., po czym wstrzykiwano dootrzewnowo 0,5% alkoholowy wyciąg z szyszek chmielowych. Badania wykazały, że ekstrakt chmielu osłabiał farmakologiczny efekt działania diazepamu. Sugeruje się, że chmiel może hamować łączenie leków z receptorami GABA w ośrodkowym układzie nerwowym, a tym samym zmniejszać ich działanie terapeutyczne [43].

Gorzchnik kanadyjski (*Hydrastis canadensis*) jest stosowany głównie w celu zwalczania infekcji i stanów zapalnych. Zawiera alkaloidy, które posiadają właściwości antybakteryjne, grzybobójcze i przeciwpasożytnicze [44]. Gurley i wsp. [45] badali wpływ gorzknika na metabolizm midazolamu. 12 zdrowym ochotnikom podawano jednocześnie ekstrakt z *H. canadensis* i midazolam. Gorzchnik osłabiał metabolizm midazolamu do hydroksymidazolamu o ok. 40%. Podobne wyniki otrzymali ci sami autorzy w kolejnym badaniu przeprowadzonym z udziałem 16 zdrowych osób. Ochotnikom podawano ekstrakt z gorzknika w dawce 1 323 mg trzy razy dziennie przez dwa tygodnie. Ostatniego dnia badani otrzymali jednorazowo 8 mg midazolamu. Średnia wartość C_{max} midazolamu w surowicy krwi wzrosła o 41%, AUC zwiększyło się aż o 62%, a klirens leku zmniejszył się o 36% [46]. Gorzchnik jest silnym inhibitorem aktywności izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450, który odpowiada za metabolizm midazolamu i większości benzodiazepin. Stosowanie suplementów diety i leków ziołowych zawierających w składzie tę roślinę może zwiększać stężenie wyżej omówionych leków syntetycznych w surowicy krwi. Autorzy badań sugerują unikanie takiego połączenia ze względu na możliwość wystąpienia niepożądanych działań benzodiazepin [45, 46].

Leki stosowane w terapii chorób Parkinsona i Alzheimerera

Choroby neurodegeneracyjne stanowią znaczący problem medyczny w związku z postępującym starzeniem się społeczeństw.

Choroba Parkinsona to przewlekłe, neurodegeneracyjne schorzenie zaburzające zarówno fizyczną, jak i psychospołeczną aktywność chorego. Podstawowym lekiem stosowanym w terapii tego schorzenia jest lewodopa. Przewlekłe jego stosowanie wiąże się jednak z wieloma niepożądanymi objawami, m.in. z zaburzeniami motorycznymi jak np. ruchy mimowolne. Prawidłowe stosowanie leków w terapii parkinsonizmu leży u podstaw skutecznej eliminacji objawów tej choroby [47]. Interakcje pomiędzy lekami a suplementami diety mogą zmieniać profil farmakokinetyczny substancji leczniczych, a tym samym ich działanie. Wysokie spożycie błonnika pokarmowego prowadzi na ogół do osłabienia lub opóźnienia wchłaniania leków z przewodu pokarmowego w związku z absorpcją substancji leczniczych w jego strukturach. Diez i wsp. [48], oceniając wpływ rozpuszczalnego błonnika na biodostępność lewodopy, otrzymali jednak odmienne wyniki. Autorzy podawali królikom łuski nasion babki jajowatej (*Plantago ovata*) w dawce 100 mg/kg mc. lub 400 mg/kg mc./dzień oraz lewodopę i karbidopę w dawkach odpowiednio 20 i 5 mg/kg mc./dzień. Podczas suplementacji diety 100 mg błonnika/kg mc. wykazano wzrost wartości AUC dla lewodopy o 20,2% i 27,2%, (odpowiednio w 7 i 14 dniu badania). C_{max} leku zwiększało się o 8,6% i 11,7% (odpowiednio w 7 i 14 dniu badania). Suplementacja diety 400 mg rozpuszczalnego błonnika /kg mc./dzień również powodowała wzrost biodostępności leku, jednak w niższym stopniu niż mniejsza dawka suplementu. Stwierdzono wzrost wartości AUC dla lewodopy o 17,6% i 24,9% oraz wzrost C_{max} leku o 11,1% i 11,3%, (odpowiednio w 7 i 14 dniu badania). Stężenie minimalne leku mierzone tuż przed podaniem kolejnej dawki również sukcesywnie wzrastało wraz z czasem trwania doświadczenia. Autorzy obserwowali najwyższy wzrost stężenia minimalnego (o 53,2% w stosunku do wartości wyjściowej) w 14 dniu badania w grupie szczurów, których dieta była suplementowana błonnikiem w dawce 400 mg/kg mc. Odmienne wyniki badań otrzymali Fernandez i wsp. [49]. Autorzy, podobnie jak Diez i wsp. [48], suplementowali dietę królików łuskami babki płesznik (*Plantago psyllium*) w dawce 100 mg/kg mc. lub 400 mg/kg mc. Zastosowano również taką samą dawkę lewodopy i karbidopy – 20 i 5 mg/kg mc./dzień. Autorzy obserwowali obniżenie wartości AUC dla lewodopy o 29,7% i 20,4% podczas suplementacji diety, odpowiednio 100 mg i 400 mg błonnika/kg mc./dzień. Stężenie maksymalne leku było niższe odpowiednio o 28,1% i 24,6% w odniesieniu do wartości uzyskanej podczas podaży leku bez suplementacji diety błonnikiem. Po 210 minutach od podania leku i 100 mg/kg mc. błonnika, biodostępność lewodopy była jednak aż o 79,2% wyższa niż przy zastosowaniu jedynie lewodopy. Zwiększenie dawki błonnika do 400 mg/kg mc./dzień powodowało wzrost biodostępności leku jedynie o 20,3%. Błonnik pochodzący z łusek nasion babki płesznik bądź produkty jego hydrolizy mogą hamować aktywność dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów, co skutecznie zwiększa stężenie leku w surowicy krwi.

Choroba Alzheimerera występuje u około 10% populacji w wieku 65 lat i aż u 50% w wieku 85 lat. Współczesna farmakoterapia tej choroby opiera się na leczeniu substytucyjnym, skojarzonym z leczeniem objawowym oraz paliatywnym i/lub wspomaganiem leczeniem z użyciem środków działających plejotropowo [50]. Obecnie w Polsce w leczeniu choroby Alzheimerera wykorzystuje się głównie inhibitory acetylocholinoesterazy: rywastygminę, galantaminę i donepezil oraz memantynę

– niekompetycyjnego antagonistę receptorów NMDA uczestniczących w transmisji glutaminergicznej [51].

Yasui-Furukori i wsp. [52] oceniali możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy donepezilem (5mg/dzień) a ekstraktem z miłorzębu japońskiego (Ginkgo biloba) w dawce 90 mg/dzień. U 14 chorych oceniano stężenie donepezylu w surowicy krwi, cholinoesterazy w krwinkach czerwonych, a także funkcje poznawcze za pomocą testu MMSE (Mini Mental State Examination). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w średnim stężeniu donepezylu w surowicy krwi, średnim stężeniu cholinoesterazy w krwinkach czerwonych oraz w wynikach testu MMSE mierzonych przed, w trakcie oraz 30 dni po zakończeniu suplementacji diety ekstraktem z G. biloba. W badaniach Mazza i wsp. [53] porównywano z kolei terapeutyczne działanie ekstraktu z G. biloba i donepezylu w demencji występującej w chorobie Alzheimer'a. 76 chorych podzielono na 3 grupy, którym podawano: placebo (grupa I), ekstrakt z G. biloba – 160 mg/dzień (grupa II); donepezyl – 5 mg/dzień (grupa III). Stopień zaawansowania demencji określano za pomocą testu MMSE oraz SKT (Syndrom Kurz Test). Autorzy wykazali, że ekstrakt z G. biloba charakteryzował się podobną skutecznością w zakresie leczenia łagodnej i umiarkowanej demencji występującej w chorobie Alzheimer'a w porównaniu z donepezilem.

Podsumowanie

Interakcje pomiędzy syntetycznymi lekami a składnikami suplementów diety oraz leków ziołowych są narastającym problemem, utrudniającym prawidłową terapię w wielu przewlekłych schorzeniach. Trudne do przewidzenia skutki takich interakcji u chorych w chorobach psychicznych czy neurodegeneracyjnych stwarzają realne zagrożenie dla zdrowia, a niekiedy życia pacjentów. Znajomość najczęściej występujących oddziaływań między lekami syntetycznymi a składnikami suplementów diety i leków ziołowych jest niezbędna, jednak ciągle musi być weryfikowana z uwagi na pojawianie się coraz to nowszych produktów o zróżnicowanym składzie.

Интеракции между синтетическими лекарствами применяемые при некоторых нарушениях центральной нервной системы и добавителями диеты и растительными препаратами

Содержание

Риск появления интеракции между составляющими добавителей диеты и растительных препаратов и синтетическими лекарствами увеличивается при длительном лечении больных. Это относится к нарушениями центральной нервной системы – психических болезнях, болезни Паркинсона и Альцгеймера. На основании научной литературы показано, что одновременный прием антидепрессантов, или же противопсихотических средств и растительных лекарств, или дополнительных компонентов диеты могут приводить к появлению трудных для интерпретации последствий интеракции. К таким средствам относятся: трава Зверобой, корень валерианы, шишки хмеля, а также составляющие продуктов как клетчатка, фолиевая кислота. Во время лечения болезни Паркинсона необходимо осторожно применять дополнение диеты клетчаткой, а при лечении болезни Альцгеймера – дополняющими диету и растительными препаратами, содержащими Зверобой. Знание указанных препаратов с возможной интеракцией является

необходимым для эффективно проводимой терапии при указанных выше болезнях. Эти сведения должны быть постоянно проверяемыми, ввиду появляющихся новых продуктов со сложными составляющими.

Ключевые слова: дополнение диеты, растительные лекарства, интеракции, нарушения Ц.Н.С.

Interaktionen zwischen synthetischen Medikamenten zur Behandlung ausgewählter Erkrankungen von ZNS und Diätergänzungen und Kräuterheilmitteln

Zusammenfassung

Das Risiko der Erscheinung von Interaktionen zwischen den Komponenten der Diätergänzung und Kräuterheilmittel und den synthetischen Mitteln steigert, wenn die Kranken chronisch behandelt werden, z.B. wegen Funktionsstörungen von ZNS – psychischer Störungen, Parkinson – oder Alzheimer – Krankheit. Aufgrund der wissenschaftlichen Literatur wurde nachgewiesen, dass die gleichzeitige Einnahme von Antidepressiva oder Antipsychotika und Kräuterheilmittel, Diätergänzung, die folgende Pflanzen, wie das Echte Johanniskraut, echten Baldrian, Ginkgo, Hopfenfrucht, und auch Nahrungskomponente, wie Zellstoff oder Folsäure enthalten, zum Auftreten von schwer vermutbaren Folgen von Interaktionen führen kann. Bei der Behandlung von Parkinsons – Krankheit soll man die Diätergänzung mit Zellstoff mit Vorsicht anwenden, und bei der Alzheimer – Krankheit – Diätergänzung und Kräuterheilmittel mit Ginkgo. Die Kenntnis der vorgenannten Interaktionen ist für die Wirksamkeit der geführten Therapie der besprochenen Krankheiten unentbehrlich. Dies soll aber ständig im Zusammenhang mit dem Auftreten immer größerer Zahl der Produkte von unterschiedlicher Zusammensetzung nachgeprüft werden.

Schlüsselwörter: Diätergänzung, Kräuterheilmittel, Störungen von ZNS

Les interactions des médicaments synthétiques appliqués dans le traitement des troubles choisis du système nerveux central et des médicaments à base de plantes ainsi que des compléments alimentaires

Résumé

Le risque des interactions des compléments alimentaires, des médicaments à base des plantes et des médicaments synthétiques augmente dans les thérapies chroniques par exemple dans les thérapies des troubles du système nerveux central tels que : dépression, troubles psychotiques, maladies de Parkinson et d'Alzheimer. La littérature en question démontre que les thérapies simultanées de long terme des antidépresseurs, des antipsychotiques et des compléments alimentaires ou des médicaments à base de plantes contenant : millepertuis perforé, Valériane officinale, Ginkgo biloba, houblon et aussi les ingrédients culinaires – fibres alimentaires et acide folique - peuvent causer plusieurs interactions. Durant la thérapie de la maladie de Parkinson il faut faire attention à la supplémentation des fibres alimentaires ; au cours de la thérapie de la maladie d'Alzheimer – à la supplémentation des compléments alimentaires et aux médicaments à base de Ginkgo biloba. La connaissance de ces interactions est nécessaire pour les thérapies effectives des maladies en question et elle doit être toujours vérifiée à cause de l'apparition constante des produits nouveaux et complexes.

Mots clés : complément alimentaire, médicaments à base de plantes, troubles du système nerveux central

Piśmiennictwo

1. Gardiner P, Philips R, Shaughnessy AF. *Herbal and dietary supplement – drug interaction in patients with chronic illness*. Am. Fam. Physician 2008; 77 (1): 73–78.
2. Weterle K, Sołtysiak J. *Objawy depresji i ich wykrywalność przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej u pacjentów po 65 r.ż.* Now. Lek. 2006; 75 (5): 433–437.

3. Jasińska-Myga B. *Zespoły pozapiramidowe u osób w wieku podeszłym*. Pol. Przeg. Neurol. 2010; 6 (4): 196–201.
4. Nussbaum RL, Ellis CE. *Alzheimer's disease and Parkinson's disease*. N. Engl. J. Med. 2003; 348 (14): 1356–1364.
5. Loya AM, Gonzales-Stuart A, Rivera JO. *Prevalence of polypharmacy, polyherbacy, nutritional supplement use and potential product interaction among older adults living on the United States-Mexico border: a descriptive, questionnaire-based study*. Drugs Aging 2009; 26 (5): 423–436.
6. Orzechowska-Juzwenko K. *Kliniczne badania leków u osób w starszym wieku*. Pol. Merkur. Lek. 2011; 175 (30): 41–44.
7. Izzo AA, Ernst E. *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs*. Drugs 2009; 69 (13): 1777–1798.
8. Załuska M. *Środowiskowy model leczenia psychiatrycznego a zmiany w strukturze lecznictwa w ostatnich latach w Polsce*. Post. Psychiatr. Neurol. 2006; 15 (4): 277–285.
9. Puto G, Ocetkiewicz T, Zawisza K. *Wpływ depresji i funkcji poznawczych na subiektywną ocenę jakości życia pacjentów z chorobą niedokrwienną serca po 80 roku życia*. Gerontol. Pol. 2007; 15 (3): 90–96.
10. Talarowska M, Florkowski A, Gałecki P, Wysokiński A, Zboralski K. *Funkcje poznawcze w depresji*. Psychiatr. Pol. 2009; 1: 31–40.
11. Gałuszko M, Cubała WJ. *Rola dziurawca w leczeniu depresji*. Psychiatria 2005; 2 (2): 93–96.
12. Hokkanena J, Tolonen A, Mattilab S, Turpeinen M. *Metabolism of hyperforin, the active constituent of St. John's wort, in human liver microsomes*. Eur. J. Pharm. Sci. 2011; 42 (3): 273–228.
13. Nekvindová J, Anzenbacher P. *Interactions of food and dietary supplements with drug metabolizing cytochrome P450 enzymes*. Ceska Slov. Farm. 2007; 56: 165–173.
14. 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: 349–356.
15. Negi S, Akbarsha MA, Tyagi RK. *Clinical correlates in drug-herbal interactions mediated via nuclear receptor PXR activation and cytochrome P450 induction*. J. Endocrinol. Reprod. 2008; 12 (1): 1–12.
16. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane LC, Taylor RM, Ruan Y, Wang J-S, Chavin KD. *Effects of St. John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome p450 3A4 enzyme*. JAMA 2003; 290 (11): 1500–1504.
17. Arold G, Donath F, Maurer A, Diefenbach K, Bauer S, Henneicke-von Zeppelin HH, Friede M, Roots I. *No relevant interaction with alprazolam, caffeine, tolbutamide and digoxin by treatment with a low-hyperforin St. John's wort extract*. Planta Med. 2005; 71: 331–337.
18. Schlegel-Zawadzka M, Barteczko M. *Ocena stosowania suplementów diety pochodzenia naturalnego w celach prozdrowotnych przez osoby dorosłe*. Żywność. Nauka. Technologia. Jakość. 2009; 4 (65): 375–387.
19. Williamson EM. *Interactions between herbal and conventional medicines: the role of cytochrome P450 enzymes and p-glycoprotein*. Pharmacologyonline 2006; 2: 200–205.
20. Vermani M, Milosevic I, Smith F, Katzman MA. *Herbs for mental illness: effectiveness and interaction with conventional medicines*. J. Fam. Pract. 2005; 54 (9): 789–800.
21. Watanabe S, Suemaru K, Inoue N, Imai K, Aimoto T, Araki H. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of drug interaction following oral administration of imipramine and sodium alginate in rats*. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2008; 378: 85–91.
22. Sabena G, Singh M, Bhatnagar M. *Phytoestrogens of Asparagus racemosus wild*. J. Herb. Med. Toxicol. 2010; 4 (1): 15–20.
23. Meena J, Ojha R, Muruganandam AV, Krishnamurthy S. *Asparagus racemosus competitively inhibits in vitro the acetylcholine and monoamine metabolizing enzymes*. Neurosci. Lett. 2011; 503: 6–9.

24. Drożak J, Kozłowski M. *Oksydaza monoaminowa jako miejsce działania leków*. Postępy Hig. Med. Dośw. 2006; 60: 498–515.
25. Karakuła H, Opolska A, Kowal A, Domański M, Plotka A, Perzyński J. *Czy dieta ma wpływ na nasz nastrój? Znaczenie kwasu foliowego i homocysteiny*. Pol. Merkur. Lek. 2009; 152 (26): 136–141.
26. Sachdev PS, Parslow RA, Lux O, Salonikas C, Wen W, Naidoo D, Christensen H, Jorm AF. *Relationship of homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ with depression in a middle-aged community sample*. Psych. Med. 2005; 35: 529–538.
27. Brocardo PS, Budni J, Kaster MP, Santos ARS, Rodrigues ALS. *Folic acid administration produces an antidepressant-like effect in mice. Evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems*. Neuropharm. 2008; 54: 464–473.
28. Resler R, Lavie R, Campos J, Mata S, Urbina M, Garcia A, Apitz R, Lima L. *Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B₁₂, and serotonin levels in lymphocytes*. Neuroimmunol. 2008; 15: 145–152.
29. Robertson SM, Davey RT, Voell J, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. *Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects*. Curr. Med. Res. Opin. 2008; 24: 591–599.
30. Uchida S, Yamada H, Li DX, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T, Watanabe H, Umegaki K, Ohashi K, Yamada S. *Effects of Ginkgo biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers*. J. Clin. Pharmacol. 2006; 46: 1290–1298.
31. Chermat R, Brochet D, DeFeudis FV, Drieu K. *Interactions of Ginkgo biloba extract (EGb 761), diazepam and ethyl α -carboline-3-carboxylate on social behaviour of the rat*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1997; 56: 333–339.
32. Huang SH, Duke RK, Chebib M, Sasaki K, Wada K, Johnston ARG. *Ginkgolides, diterpene trilactones of Ginkgo biloba as antagonists at recombinant α , β , γ , δ GABA_A receptors*. Eur. J. Pharmacol. 2004; 494: 131–138.
33. Piekoszewski W, Florek E. *Dopalacze*. Przegl. Lek. 2009; 66 (10): 861–865.
34. Mathews JA, Etheridge AS, Black SR. *Inhibition of human cytochrome p450 activities by Kava extract and kavalactones*. Drug Metab. Dispos. 2002; 30 (11): 1153–1157.
35. Někvindová J, Anzenbacher P. *Interactions of food and dietary supplements with drug metabolising cytochrome P450 enzymes*. Ceska Slov. Farm. 2007; 56: 165–173.
36. Garrett KM, Basmadjian G, Khan IA, Schaneberg BT, Seale TW. *Extract of kava (Piper methysticum) induce acute anxiolytic-like behavioral changes in mice*. Psychopharmacology 2003; 170: 33–41.
37. Cupp MJ. *Herbal remedies: adverse effects of drug interaction*. Am. Fam. Physician 1999; 59 (5): 1239–1244.
38. Zhou P, Gross S, Liu JH, Yu BY, Feng LL, Nolte J, Sharma V, Piwnicka-Worms D, Qiu SX. *Flavokawain B, the hepatotoxic constituent from kava root, induces GSH-oxidative stress through modulation of IKK/NF- κ B and MAPK signaling pathways*. FASEB J. 2010; 24 (12): 4722–4732.
39. Teschke R, Schwarzenboeck Z, Akinci A. *Kava hepatotoxicity: a European review*. N. Z. Med. J. 2008; 121 (1283): 90–98.
40. Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Wang JS, Gibson BB, Gefroh HA, Markowitz JS. *Multiple night-time doses of valerian (Valeriana officinalis) had minimal effects on CYP 3A4 activity and no effect on CYP 2D6 activity in healthy volunteers*. Drug Metab. Dispos. 2004; 32 (12): 1333–1336.
41. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. *Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats*. Phytomedicine 2008; 15 (1–2): 2–15.

42. Raskovic A, Horvat O, Jakovljevic V, Sabo J, Vasic R. *Interaction of alcoholic extracts of hops with pentobarbital and diazepam in mice*. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2007; 32: 45–49.
43. Zanolì P, Zavatti M, Rivasi M, Brusiani F, Losi G, Puia G, Avallone R, Baraldi M. *Evidence that the beta-acids fraction of hops reduces central GABAergic neurotransmission*. J. Ethnopharm. 2007; 109: 87–92.
44. Scazzocchio F, Cometa MF, Tomassini L, Palmery M. *Antibacterial activity of hydrastis canadensis extract and its major isolated alkaloids*. Planta Med. 2001; 67: 561–564.
45. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, Shah A. *In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes*. Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 77: 415–426.
46. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Hartsfield F, Thaden J, Williams DK, Gentry WB, Tong Y. *Supplementation with goldenseal (Hydrastis canadensis) but not kava kava (Piper methysticum), inhibits human CYP3A activity in vivo*. Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 83: 61–69.
47. Miyasaki JM. *Evidence-based initiation of dopaminergic therapy in Parkinson's disease*. J. Neurol. 2010; 257 (2): 309–313.
48. Diez MJ, Garcia JJ, Prieto C, Fernandez N, Sahagun A, Sierra M. *The hydrosoluble fiber Plantago ovata husk improves levodopa (with carbidopa) bioavailability after repeated administration*. J. Neurol. Sci. 2008; 271: 15–20.
49. Fernandez N, Carriedo D, Sierra M, Diez MJ, Sahagun A, Calle A, Gonzales A, Garcia JJ. *Hydrosoluble fiber (Plantago ovata husk) and levodopa II: Experimental study of the pharmacokinetic interaction in the presence of carbidopa*. Eur. Neuropsych. 2005; 15 (5): 505–509.
50. Kaliszan R, Macur K. *Na tropie środków przydatnych w terapii lub profilaktyce choroby Alzheimer*. Forum Med. Rodz. 2010; 4 (1): 1–9.
51. Pfeffer A. *Choroba Alzheimer – obraz kliniczny, rozpoznawanie, możliwości terapeutyczne zaburzeń poznawczych*. Przew. Lek. 2004; 5: 70–78
52. Yasui-Furukori N, Furukori H, Kaneda A, Kaneko S, Tateishi T. *The effect of Ginkgo biloba extracts on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of donepezil*. J. Clin. Pharmacol. 2004; 44 (5): 538–542.
53. Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. *Ginkgo biloba nad donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study*. Eur. J. Neurol. 2006; 13: 981–985.

Adres: Katarzyna Zabłocka-Słowińska
50-140 Wrocław, pl. Nankiera 1

Otrzymano: 27.01.2012
Zrecenzowano: 4.03.2012
Otrzymano po poprawie: 26.03.2012
Przyjęto do druku: 6.04.2013
Adiustacja: A. K.