

Gyógynövény interakciók

Gyógynövények alkalmazásának speciális szempontjai

Kéry Ágnes

2018.

- **Racionális terápia** az orvostudományban.
 - olyan gyógyszerekkel kezelünk, amelyek hatása tudományosan kifogástalan, ellenőrzött klinikai vizsgálatban bebizonyosodott
 - ismert a hatás helye, módja, farmakokinetikai tulajdonságai
 - ismertek mellékhatásai, interakciói
- **A növényi gyógyszerek ezeknek a feltételeknek ma még nem mindig felelnek meg**
- ***Milyen feltételek mellett fogadhatók el a növényi gyógyszerek a racionális fitoterápia eszközeként?***

***Primum nil nocere* – Hogyan értékelhető a gyógynövények biztonságossága?**

Az orvos, gyógyszerész, gyógyító tevékenységben résztvevő szakember helyes etikai magatartását meghatározó legismertebb alapelv:

***„primum nil nocere.”* (az a legfontosabb, hogy ne ártsunk).**

Az alapelv torzításai gyógynövényekből előállított készítményeknél:

- „ lehet, hogy ez a szer nem hat, de legalább nem árt”**
- „ ...nem árt”**
- „ ...hatástalan, de veszélyes mellékhatásai lehetnek”**

Semper sanare

A gyógynövények és készítményeik iránti igény alakulása

Nemzetközi trendek, a bővülő felhasználás jellemzői:

- A fitomedicinák forgalmának növekedése felülmúlja a gyógyszerfelhasználás növekedésének évi általános ütemét (7- 8 % — **> 10 %**)
- Öngyógyítás (készítmények 45 %-a) – Vény nélküli készítmények (a teljes OTC termékkör közel 20 % gyógynövény alapú készítmény) – Étrendkiegészítők: dömpingszerű termékfejlesztés.
- Polipragmázia és ami az orvos háta mögött történik (kórházi kezelésben részesülő betegek 26,8 %-a az orvosi team tudta nélkül alkalmaz növényi szereket. Potenciális interakció 7,1 %)
- Farmakológiai specifikáció (szív- és érrendszer 27 %, felső légúti megbetegedések 16 %, emésztőrendszeri megbetegedések 14 %, rákban szenvedők 31,4 %, fogyókúrázók 15,2 %)
- „Slágernövények (*Ginkgo biloba*, *Panax spp.*, *Echinacea spp.*, *Allium sativum*, *Hypericum perforatum*, *Silybum marianum*, stb. (összetett és monokomponensű készítmények)
- Étrendkiegészítők forgalmának növekedése. Nemzetközi adatok szerint **38 %** növekedés az 1990-es évek óta.
- Recept nélkül elérhető (OTC gyógyszerek, gyógytermékek, stb.) szerek használatának felmérése 54 országban. (Nielsen Piackutató online felmérése 2010-ben)

Európai átlag 83 %

Magyarország 85 %

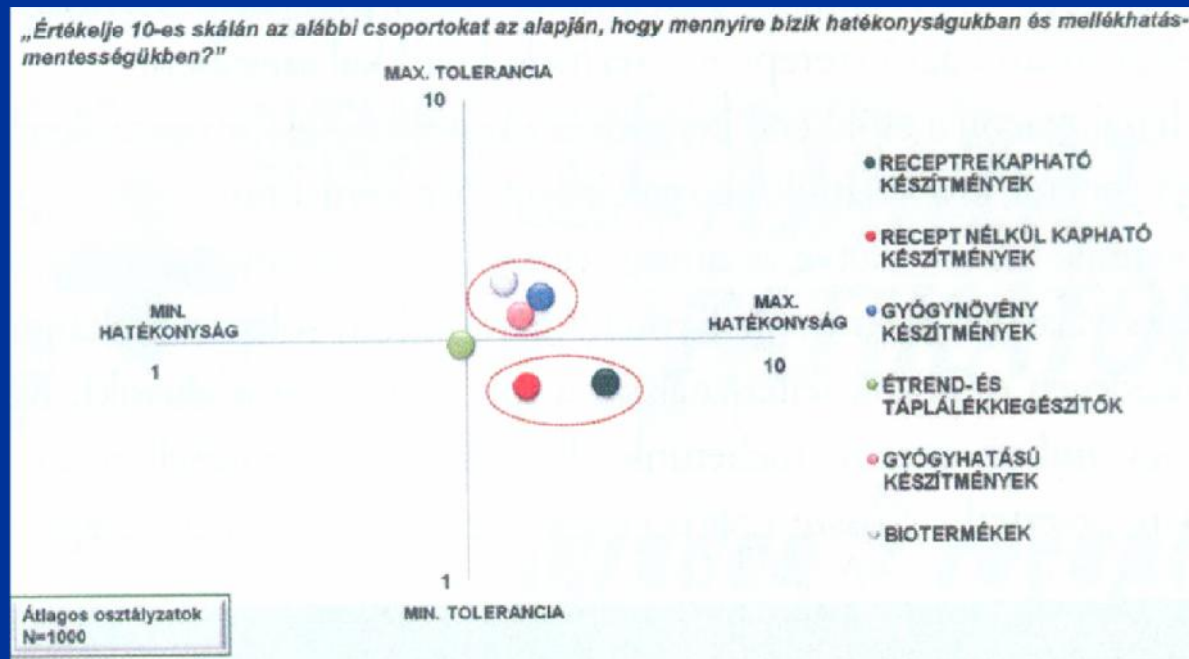
(30 500 internethasználó fogyasztó válaszai alapján)

A fejlett ipari országokban a gyógynövények felhasználásának növekedését biológiai, gazdasági és pszichés megfontolások motiválják.

- kiválóan alkalmazhatók egészségfenntartó, betegségmegelőző, roboráló anyagként
- a civilizációs megbetegedések csaknem 60-75 %-a pszicho-szomatikus eredetű, ezek gyógyítására a növényi eredetű készítmények kiválóak
- a felhasználók vélelmezik, hogy a természetes anyagok nem rendelkeznek számottevő mellékhatással

A vényköteles gyógyszerek hatékonyságába vetett bizalom erős, ugyanakkor mellékhatás-mentességük megítélése rossz!

A vény nélkül kapható készítmények hatékonyságába vetett bizalom megegyezik az alternatív termékek hatásosságába vetett bizalommal!



Forrás: Szinapszis Piackutató és Tanácsadó Kft. felmérése szerint

A gyógyszerek hármass követelményrendszere



Az együtt adott gyógyszerek között fellépő interakció jól ismert fogalom és a gyógyszerek hatásának módosításában betöltött szerepe kiterjedt vizsgálatok tárgya.

A gyógynövény alapú termékek összetevői és a gyógyszerek között fellépő sokrétű kölcsönhatásokra sokáig lényegesen kevesebb figyelem irányult.

Valódi súlyuk megbecslése egyre sürgetőbb a gyógyszerhatás optimalizálása érdekében.



- **Gyógyszeres interakciók felelnek a kórházi felvételek 5–7 %-áért (amerikai adatok)**
- **A potenciális interakciókra a gyógyszerútmutatók hívják fel a figyelmet. Gyógynövényekkel kapcsolatos ismeretek sok vonatkozásban hiányosak.**
- **Az interakciós riasztások jelentős része téves, emiatt:**
 - **nem veszik figyelembe a figyelmeztetést, az orvosok jelentős része sem**
 - **a gyógyszeres interakciók helyes megítélése nem kielégítő**
- **A gyógyszerek terápiás ajánlásának részévé vált a potenciális interakciók kérdése, beleértve a növényi készítmények / étrendkiegészítők / élelmiszerek gyógyszerekkel együtt való alkalmazhatóságának megítélését (gyógyszerészi tanácsadás)**

A növényi termékek és szintetikumok kölcsönhatásaival

kapcsolatos álláspontok



a **potenciális veszélyek alábecsülése**

(a fogyasztók jelentős része)

a **potenciális veszélyek eltúlzása**

(egészségügyi szakemberek)

A gyógynövény-gyógyszer interakciók szintjei:

- Félreértelmezésen alapuló interakciók (túlzott óvatosság)
- Lehetséges interakciók (dózis kérdése !)
- Várható interakciók (Előnyös kihasználás lehetősége)
- Bizonyított kölcsönhatások

Legfontosabb kérdések, amelyekre válaszolni kell:

- **A kérdéses gyógyszerek és hatóanyagaik interakciói megalapozottak, vagy az interakció csak teoretikus és spekulatív?**
- **Ha fennáll interakció, az mennyire súlyos?**
- **Számos adat utal erre, vagy csak eseteleírásokat ismerünk?**
- **El szükséges kerülni a kérdéses gyógyszerek, hatóanyagok együttes alkalmazását, vagy más módon is megelőzhető az interakció?**
- **Milyen terápiás megoldásokkal heylettesíthetjük a kérdéses szerek együttes alkalmazását?**



A gyógyszerek és kiegészítő termékek közötti kölcsönhatások klinikai relevanciáját befolyásoló tényezők

Adatok az élelmiszerek okozta gyógyszer-szérumszint változásokról

| Év | Élelmiszer/Stimuláns | Gyógyszer szérumszint változása |
|------|----------------------|---------------------------------|
| 1976 | Grill hús | ↓ 75 % ** |
| 1979 | Káposztafélék | ↓ 49 % * |
| 1982 | Cigaretta | ↓ 20-40 % * |
| 1989 | Grapefruit | ↑ 30-300 % * |
| 1991 | Paprika | ↑ 60-100 % *, ** |
| 1996 | Brokoli | ↑ 10-40 % *** |
| 1997 | Coca Cola | ↑ 40-300 % * |
| 1998 | Vizitorma | ↑ 50 % * |
| 2001 | Narancs | ↑ 76 % * |
| 2001 | Vörösbor | ↑ 50 % ***; ↓ 30 % * |
| 2002 | Fokhagyma | ↓ 50 % *; ↓ 54 % ** |

* AUC görbe alatti terület

** Maximális plazma koncentráció

*** Vizelettel ürült kiválasztás

A modern terápia kulcsszava: **individuális kezelés**

- **Farmakogenetikai kutatások jelentősége: a megfelelő farmakon kiválasztása, illetve dozирования egyénre szabottan történhet**
- **Egyik legtöbbet tanulmányozott területe a *citokróm P450 (CYP450) enzimcsalád különböző enzimeit kódoló gének polimorfizmusa***
- **CYP2D6, majd CYP209 és CYP2C19 genotípusok *valódi biomerkernek* való nyilvánítása (2003)**
- ***Polimorfizmus klinikai hasznossága* ma még egyetlen terápia esetében sem bizonyított**
- **Körvonalazódnak az *alkalmazás potenciális területei***
 - **CYP 2D6 fenotípusok az antidepresszív terápiaiban**
 - **p-glukoprotein**
 - **megváltozott (csökkent) CYP 450 2A6 aktivitás**
 - **betel rágók szájüregi rák rizikója csökken**
 - **megváltozott (megnőtt) CYP450 1A1**
 - **betel rágók szájüregi rák rizikója nő**

Gyógynövény készítmények sajátosságai

- **Hatóanyag, kísérőanyag egyidejű jelenléte a növényi matrixban (+ a növényi drog különbözősége)**
- **Különböző kémiai anyagok kölcsönhatása egyetlen vagy több növény kivonatát tartalmazó készítményeknél —→ *interakció lehetősége***
- **Az interakcióért felelős komponens nem mindig ismert**
- **A kivonat citokróm P 450 izoenzimeket gátló / indukáló hatása különbözhet a rá jellemző izolált komponens hatásától**



Echinacea készítmények CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2C19 enzimeket gátló hatásának potenciálja **150-es faktorral változott!**



Szója izoflavonoidok keveréke nem befolyásolta a CYP 1A2, CYP 2E1 izoenzimek aktivitását, míg a főkomponens genistein mindkettőt gátolta.

Gyógyszerkölsönhatások / interakciók egy a szervezetben lévő gyógyszer hatásának egy másik gyógyszer jelenléte vagy működése következtében létrejövő változása

Gyógyszerkölsönhatások:

- **Farmakodinámiás interakció** olyan kölsönhatás, ahol az egyik gyógyszer megváltoztatja egy másik hatását az utóbbi által befolyásolt célszerven, illetve receptoron. Ezzel *kombinált, jellemzően nemkívánatos hatást alakít ki, vagy hátráltat egy kívánt hatást.*
- **Farmakokinetikai interakció** olyan kölsönhatás, ahol az egyik gyógyszer gátolja a másik gyógyszer mozgását a szervezetben. Ezzel *késői gyógyszerhatás kezdetet, csökkent vagy felerősödött gyógyszerhatást, toxicitást, megváltozott kiválasztást* eredményezhet.
 - Abszorpciós kölsönhatások
 - Eloszlási kölsönhatások
 - Lebontás során létrejövő kölsönhatások
 - I. Fázis folyamatai: citokróm P 450 rendszer, P-glikoproteinek
 - II. Fázis folyamatai (konjugálási reakciók): glükuronidáció, szulfatálás, metiláció enzimek
 - Kölsönhatások a kiválasztás során

Farmakodinámiás kölcsönhatások I.

Szinergisztikus / additív interakciók

- Antagonisztikus interakciók

Nem kívánatos hatás / kívánt hatást hátráltat

- Véralvadást befolyásoló gyógynövények antikoagulánsokkal vagy trombocita-aggregáció gátlókkal együtt alkalmazva fokozódik a vérzéses mellékhatás kockázata

Ginkgo biloba, Allium sativum, Halolaj



- SSRI típusú antidepresszánsok összeadódó, a szerotonerg rendszert stimuláló hatás miatt kialakuló szerotonin szindróma

Hypericum perforatum



- Antihipertenzív gyógyszerek hatékonyságának csökkenése mineralokortikoid-túlsúlyt kiváltó hatóanyagok miatt

Glycyrrhiza glabra



Farmakodinámiás kölcsönhatások II.

- Koffein és koffein tartalmú drogok és keserű narancs szinefrin szinerg kemodinámiás hatást eredményezhet. A vasokonstrukció az adenosin receptorok blokkolásának, a katekolaminok és az intracelluláris kalcium felszabadulásának növelésével veszélyt jelenthet magas vérnyomásban, szív- és érrendszeri betegségekben, tiroid betegségekben szenvedőknek.

Citrus aurantium subsp. aurantium (C. aurantium subsp. amara)



- A gyógyszerek fejlesztésében bekövetkezett paradigmaváltás, a **kombinált, polikauzális kezelések irányának előtérbe kerülése** az egy célpontú terápiás megközelítés helyett ráirányítja a figyelmet a növényi kivonatokra, mint számos hatással bíró anyagkeverékekre, ahol az additív, több támadáspontú hatások kihasználásának számos lehetősége már most is ismert önmagukban, de gyógyszerek mellett is. Növényi gyulladáscsökkentők, kemopreventív szerek, antimikrobás, antimikotikus hatású szerek antibiotikumokkal, stb.

Kritikus értékelés, klinikai vizsgálatok szükségesek.

Növényi interakciók pozitív és negatív megnyilvánulása a **hagyományos gyógyászatban**

Ayurveda növényi készítmények:

- **fix kombinációk**
- **gyakori komponens: "Trikatu"**

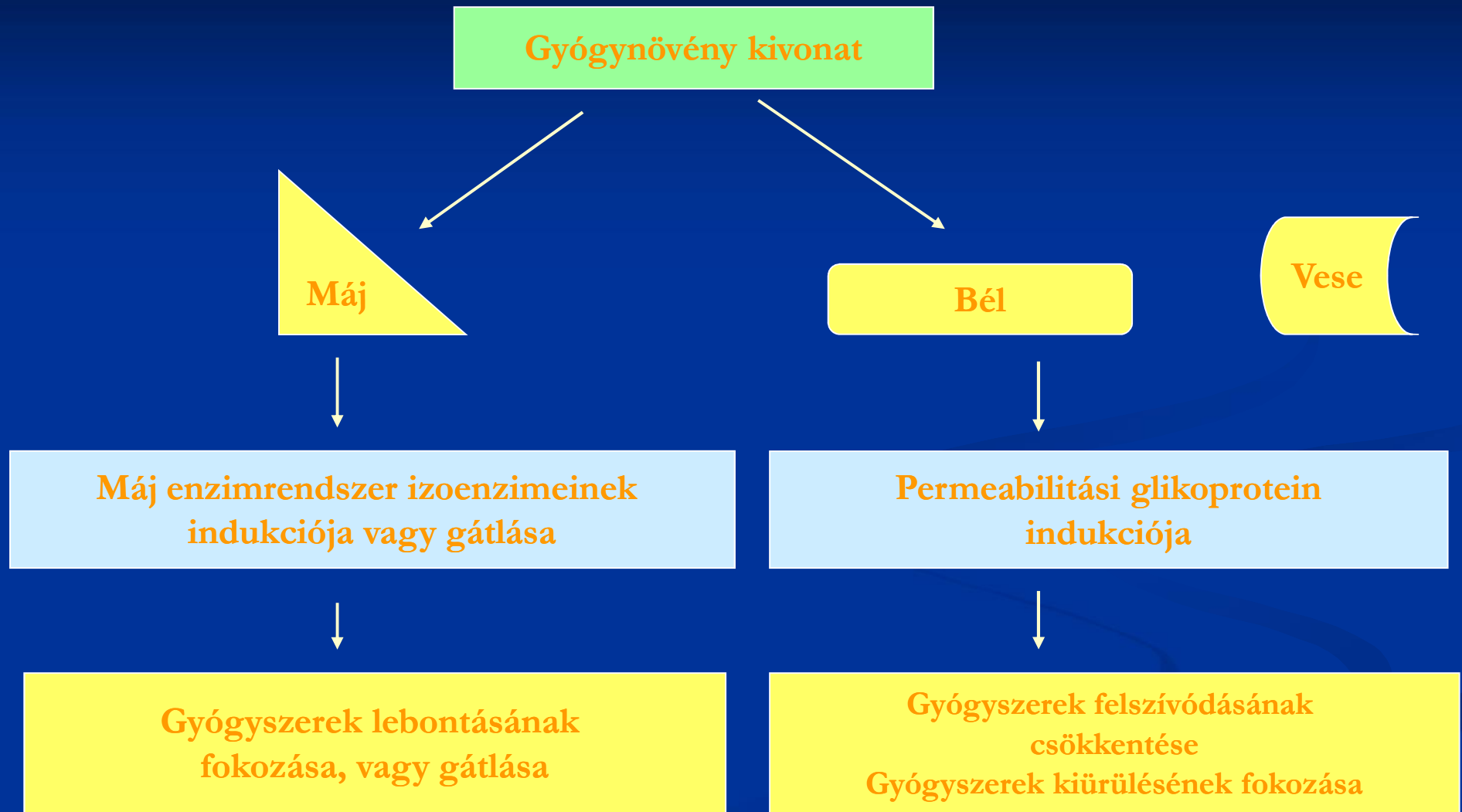
Piper longum

Zingiber officinale

Biohasznosulást segítő komponens: piperin → *Pozitív interakció*

Polifenolok jelenléte gátolja az abszorpciót → *Negatív interakció*

Gyógynövény kivonat – gyógyszer farmakokinetikai interakciók mechanizmusa



Farmakokinetikai kölcsönhatások I.

A gyógyszerekre adott válasz jelentősen eltér az egyes csoportok és az egyének között is. A változatosság számos gyógyszereti tényezőnek köszönhető. Az I. és II. fázis metabolikus folyamatai kapcsán ez a változatosság az

- enzimgátlás
- enzimindukció
- genetikus különbségek

visszatükröződése.

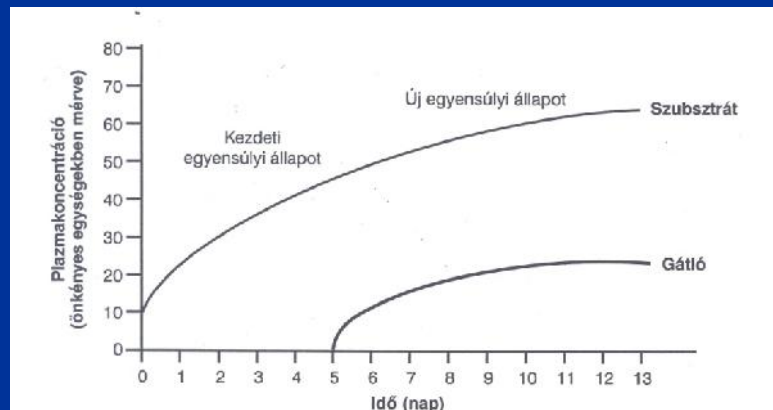
A modern terápia kulcsszava az *individuális kezelés*.

- Legtöbbet tanulmányozott területe a citokróm P 450 (CYP 450) enzimcsalád különböző enzimeit kódoló gének polimorfizmusa
- A polimorfizmus klinikai hasznosságának tanulmányozásával körvonalazódnak az alkalmazás potenciális területei (pl. CYP 2D6 fenotípusok az antidepresszív terápiaiban).
- A genotipizálás a klinikumban széles körben alkalmazott gyógyszerek **7-10 %-**ának terápiás gyakorlatát módosíthatná.

Farmakokinetikai kölcsönhatások II.

A magas enzimkötési affinitással rendelkező szerek (alacsony gátlási potenciál) versengésbe léphetnek a kötőhelyekért más gyógyszerekkel. A **gátlás a farmakológiai hatás meghosszabbításához vezet, és gyógyszermérgezést eredményezhet.**

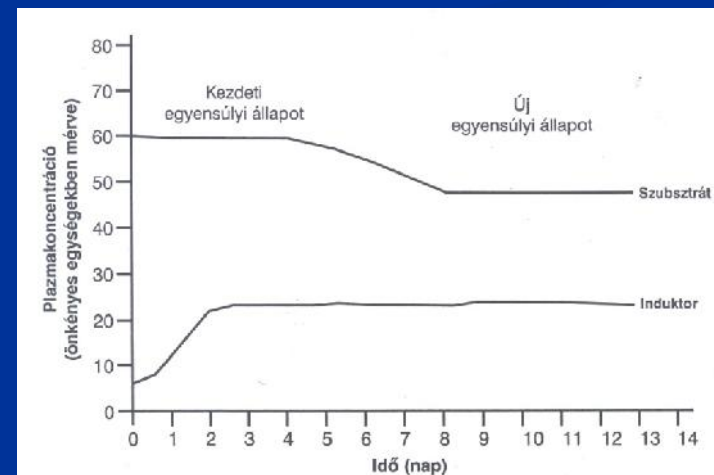
A gátlás által okozott tünetek **gyorsan** kezdődnek és néhány nap alatt gyógyszertoxicitáshoz vezetnek, de hamar megszűnnek, amikor a gátlást okozó szerrel folytatott kezelést felfüggesztjük.



A plazmakinetika változásai az adott P 450 enzim és szubsztrát **gátló**jának jelenlétében

Egyes xenobiotikumok megemelik a biotranszformációhoz rendelkezésre álló kötőhelyek számát, ezért nagyobb mennyiségű vegyület kezd metabolizálódni egy időben.

Az **indukciós folyamat lecsökkenti az alkalmazott alapvegyület mennyiségét, megnöveli a termelt metabolitot, a gyógyszer szint a terápiás hatáshoz szükséges szint alá csökken.** Az enzimindukció kialakulásához rendszerint **több hét** szükséges.

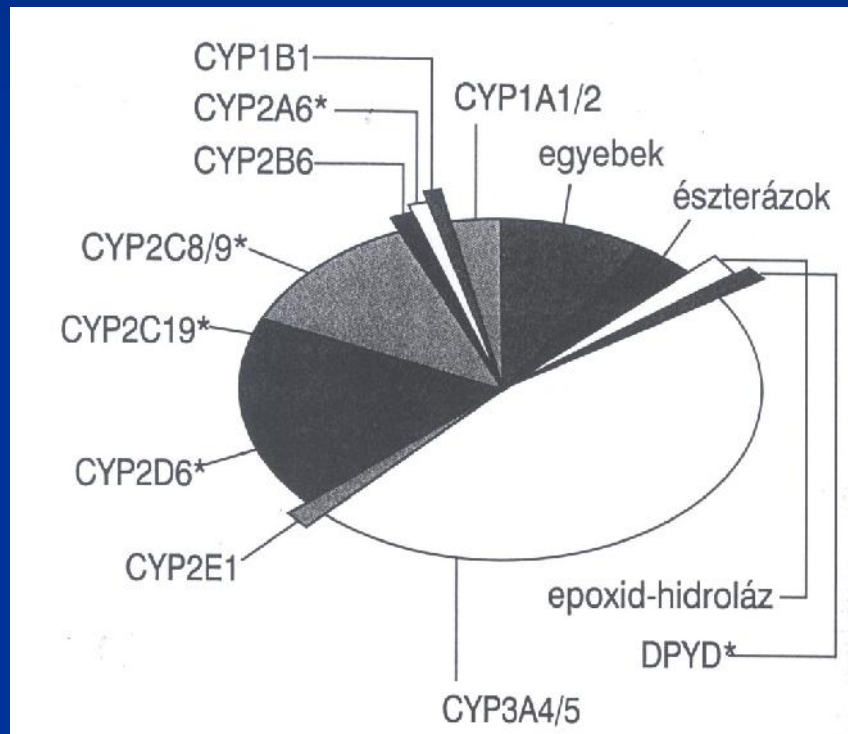


A plazmakinetika változásai az adott P450 enzim és szubsztrát **induktor**ának jelenlétében

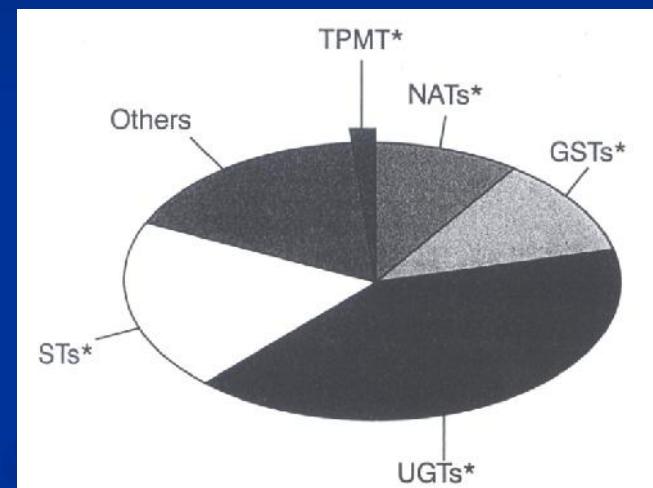
Citokróm P- 450 rendszer (CYP 450 rendszer) :

több mint 200 enzim a természetben
40 enzimet azonosítottak emberben.

A metabolikus aktivitás 90 %-áért *hat* enzim felelős.



Az **I. fázis** főbb enzimei által metabolizált szerek aránya



UGT = uridin-5'difoszfát-glükuonozilranszferáz
GST = glutation-S-transzferáz
ST = szulfotranszferáz
TPMT = thiopurin metiltranszferáz
NAT = N-acetiltranszferáz

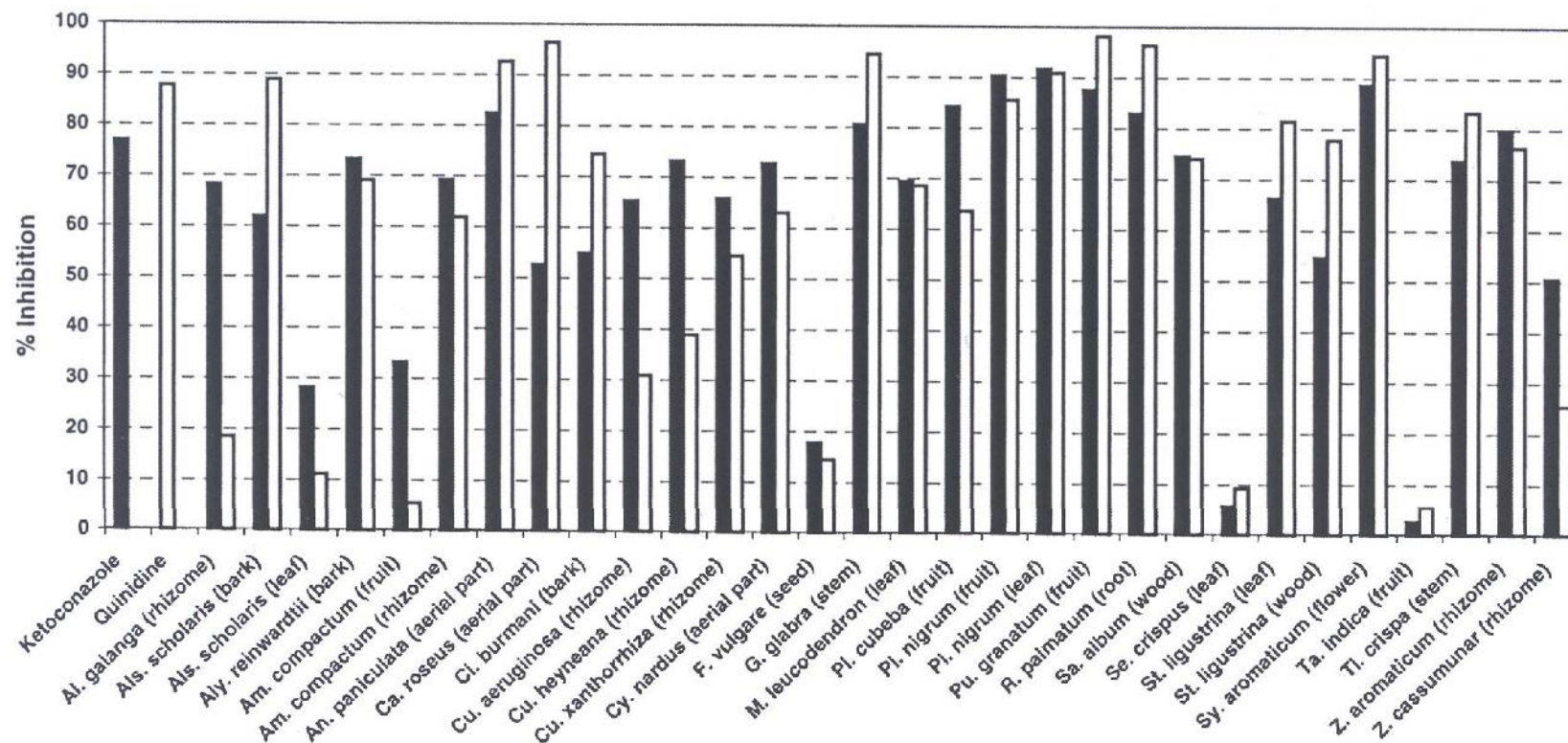
A **II. fázis** főbb enzimei által metabolizált szerek aránya

[Wilkinson, GR. (2001) alapján]

Humán CYP izoformok és néhány gyógynövény kivonatának *in vitro* interakciója

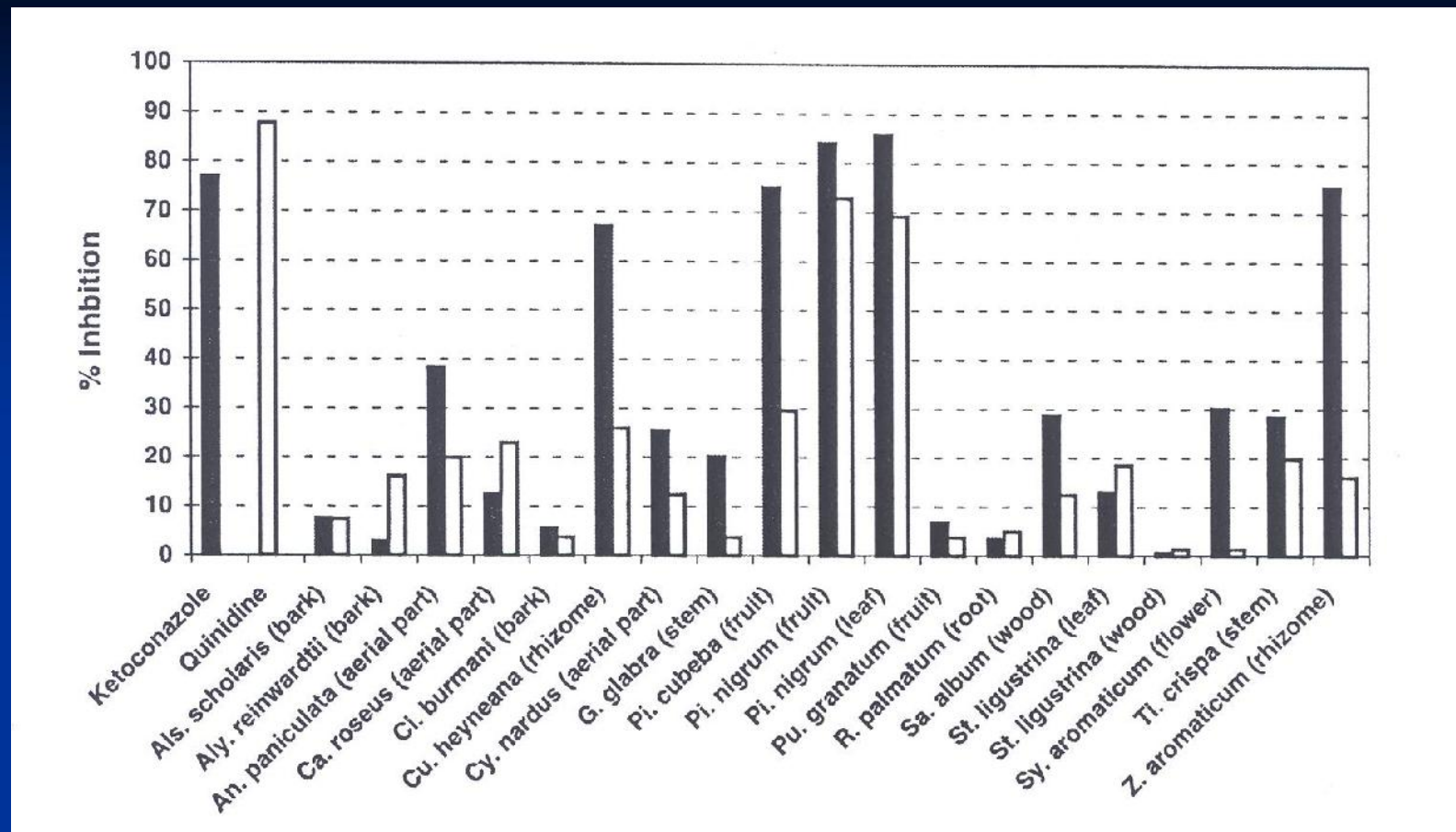
| Kivonat | Gátlás | | |
|------------------------------|---------|---------|---------|
| | CYP 3A4 | CYP 2D6 | CYP 2C9 |
| <i>Artemisia vulgaris</i> | 97 | 100 | 97 |
| <i>Thymus vulgaris</i> | 97 | 96 | 93 |
| <i>Syzygium aromaticum</i> | 94 | 98 | 99 |
| <i>Curcuma longa</i> | 93 | 49 | 82 |
| <i>Zingiberis officinale</i> | 94 | 70 | 53 |
| <i>Camellia sinensis</i> | 77 - 84 | 76 - 93 | 92 - 98 |
| <i>Hypericum perforatum</i> | 64 | 33 | 68 |
| <i>Piper methysticum</i> | 50 | 25 | 57 |
| <i>Uncaria tomentosa</i> | 57 | 13 | 11 |
| <i>Matricaria recutita</i> | 57 | 54 | 61 |

[Butterweck et.al. 2004]



Indonéziai gyógynövények metanolos kivonatainak gátló hatása a CYP3A4 mediált N-metil-erythromicin (■) és a CYP2D6 mediált O-metil-dextromethrophan (□) metabolizmusára.

Pozitív kontrol: ketoconazol (CYP3A4) Is kinidin (CYP2D6)



Indonéziai gyógynövények etilacetátos kivonatainak gátló hatása a CYP3A4 mediált N-metil-erythromicin (■) és a CYP2D6 mediált O-metil-dextromethrophan (□) metabolizmusára.

Pozitív kontrol: ketoconazol (CYP3A4) Is kinidin (CYP2D6)

A red octagonal sign with a white border is mounted on a grey post. The sign is positioned in the center of the frame. The background consists of a grassy field, a line of green trees, and a blue sky with white clouds. The sign contains the text "Citokróm P 450" and "CYP 3A4" in white. The overall scene is outdoors and appears to be a natural setting.

Citokróm P 450

CYP 3A4

Citokróm P 450 izoenzim CYP 3A4 I.

| Enzimindukció | | Szubsztrát | Enzimgátlás | |
|-----------------------------|--|---|---|--|
| <i>Echinacea</i> spp. | (Klinikai adatokkal nem egyértelműen alátámasztott <i>in vitro</i> adatok) | Antiarritmiás szerek (Kinidin, Lidocain, Propafenon) | <i>Arctostaphylos uva ursi</i> | (Csak <i>in vitro</i> eredmények, készítményfüggő hatás) |
| <i>Glycyrrhiza</i> spp. | (glicirizin állatkísérletes modellben, klinikai adatok nem meggyőzőek) | Antihisztaminok (Terfenadin, Astemizol) | <i>Cimicifuga racemosa</i> | (klinikumban nem releváns <i>in vitro</i> adatok) |
| <i>Ginkgo biloba</i> | (klinikai adatokkal alátámasztott mérsékelt <i>in vitro</i> eredmények) | Kolinszteráz bénítók (Galantamin, Donepezid) | <i>Citrus aurantium</i> subsp. <i>amara</i> | (gyümölcslé klinikailag igazolt, összetett készítményben hatástalan), (eltérő kémiai összetétel) |
| <i>Aspalathus linearis</i> | (mérsékelt, illetve meggyőző <i>in vitro</i> eredmények) | Migrén ellenes szerek (Ergot származékok, Eletriptan) | <i>Uncaria tomentosa</i> | (<i>in vitro</i> vizsgálatok meggyőzőek) |
| <i>Hypericum perforatum</i> | (klinikailag igazolt hiperforin tartalommal összefüggő hatás) | Citosztatikumok (Busulphan, Cyclophosphamid, fosfamid, Irinotecan, Tamoxifen, Taxan, Vinblastin, Vincristin) | <i>Vaccinium macrocarpum</i> | (klinikailag nem releváns <i>in vitro</i> eredmények) |
| | | Kalcium csatorna blokkolók (Diltiazem, Felodipin, Lercanidigin) | <i>Ginkgo biloba</i> | (Mérsékelt, klinikailag is alátámasztott <i>in vitro</i> adatok) |

Citokróm P 450 izoenzim CYP 3A4 II.

| Enzimindukció | | Szubsztrát | Enzimgátlás | |
|-----------------------------|---|---|-------------------------|--|
| <i>Hypericum perforatum</i> | (Csökkent plazma koncentráció, vérzés, nem kívánt terhesség) | Hormonok (Fogamzásgátlók, Progestogenek) | <i>Citrus paradisi</i> | (Gyümölcslé hatása klinikailag igazolt, összetett készítményekben bizonytalan) |
| | | Immunszuppresszánsok (Ciklosporin, Sirolimus, Tacrolimus) | <i>Silybum marianum</i> | (Mérsékelt hatás, néhány klinikai adattal is alátámasztva) |
| | | Corticosteroidok (Hydrocortison, Methylprednisolon) | <i>Panax ginseng</i> | (<i>in vitro</i> adatok, klinikumban nem igazolt) |
| <i>Hypericum perforatum</i> | (Szubterápiás plazmakoncentráció, rezisztencia, hatástalan terápia) | HIV proteáz inhibitorok (Indinavir) | | |
| <i>Hypericum perforatum</i> | (Szubterápiás plazmakoncentráció, hatástalan terápia) | HIV nem nukleozid reverz transzkriptázok (Nevirapin, Efavirenz) | | |

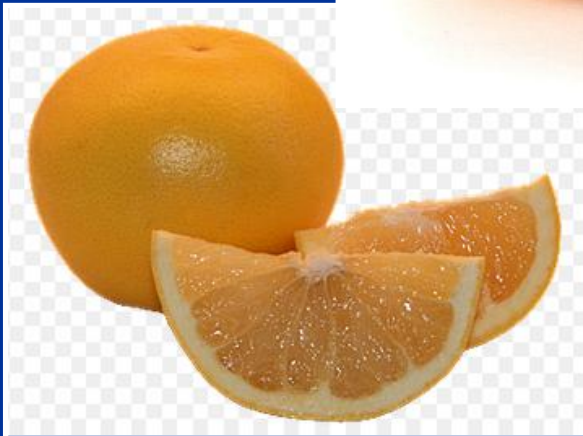


Citokróm P 450

CYP 1A2

Indukció: *Cannabis sativa*
Glycyrrhiza glabra
Hypericum perforatum
Salvia miltiorrhiza

Gátlás: *Matricaria recutita*
Taraxacum officinale
Tanacetum parthenium
Ginkgo biloba
Boswellia serrata



Grapefruit

1989

Grapefruit - **Felodipin** interakció klinikai tapasztalatok alapján
furokumarinok (berganottin, 6-7-dihidroxibergamottin)
naringenin, naringin

metabolizáló enzim
irreverzibilis
gátlása (az enzim
újraszintetizálásához
44 - 144 óra szükséges!)

bélfalban található CYP 3A enzimhez való kötődés → *metabolizáció*

→ a metabolit irreverzibilis kötődése az enzim aktív centrumához
[több efflux-transzportert és gyógyszerpumpát is gátolnak! (egyéb citrus-félék is!)]

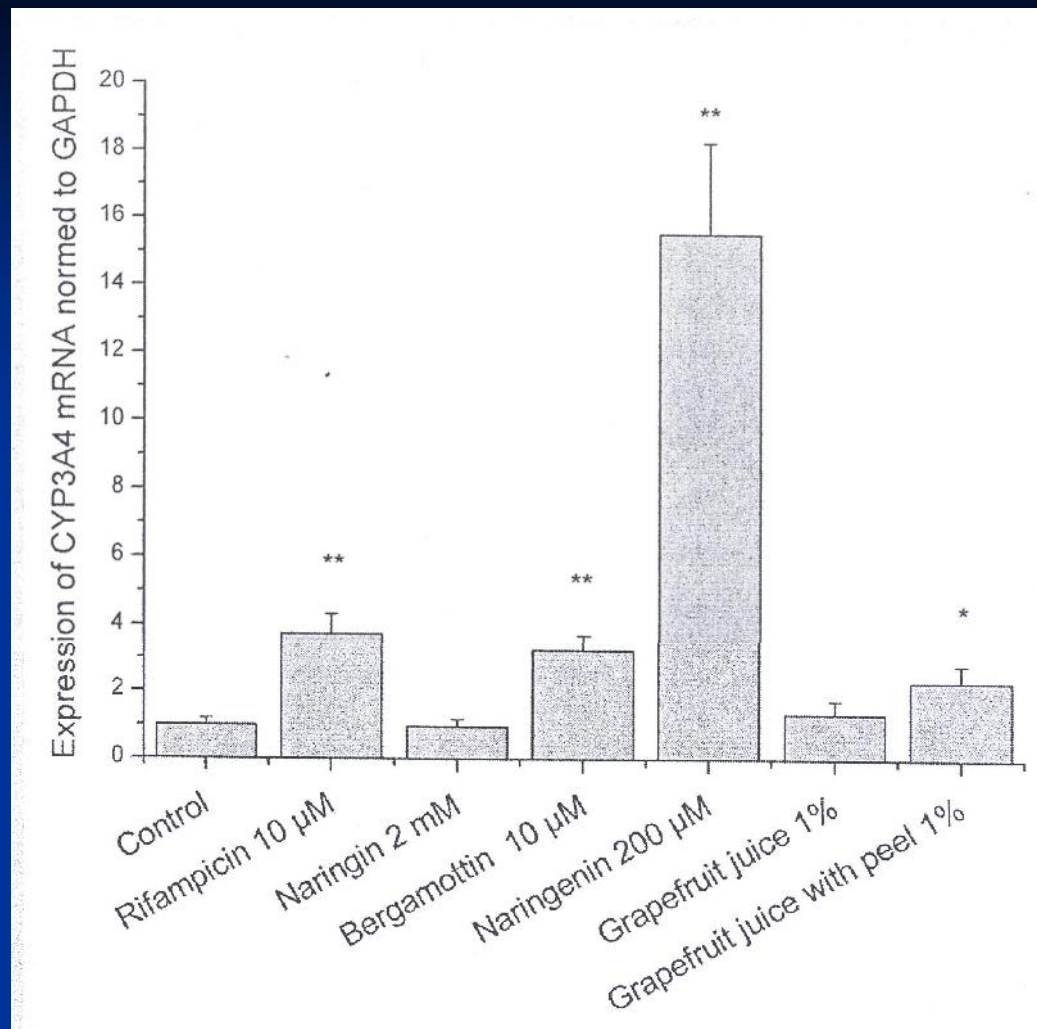
Csak *orális* fogyasztásnál (a májban lévő CYP 3A enzimet **nem** gátolják).

85 gyógyszer molekula közül 43 esetben súlyos, esetenként halálos interakció.
(sztatinok, calcium-antagonisták, immunszuppresszánsok, központi idegrendszerre hatók, stb.)

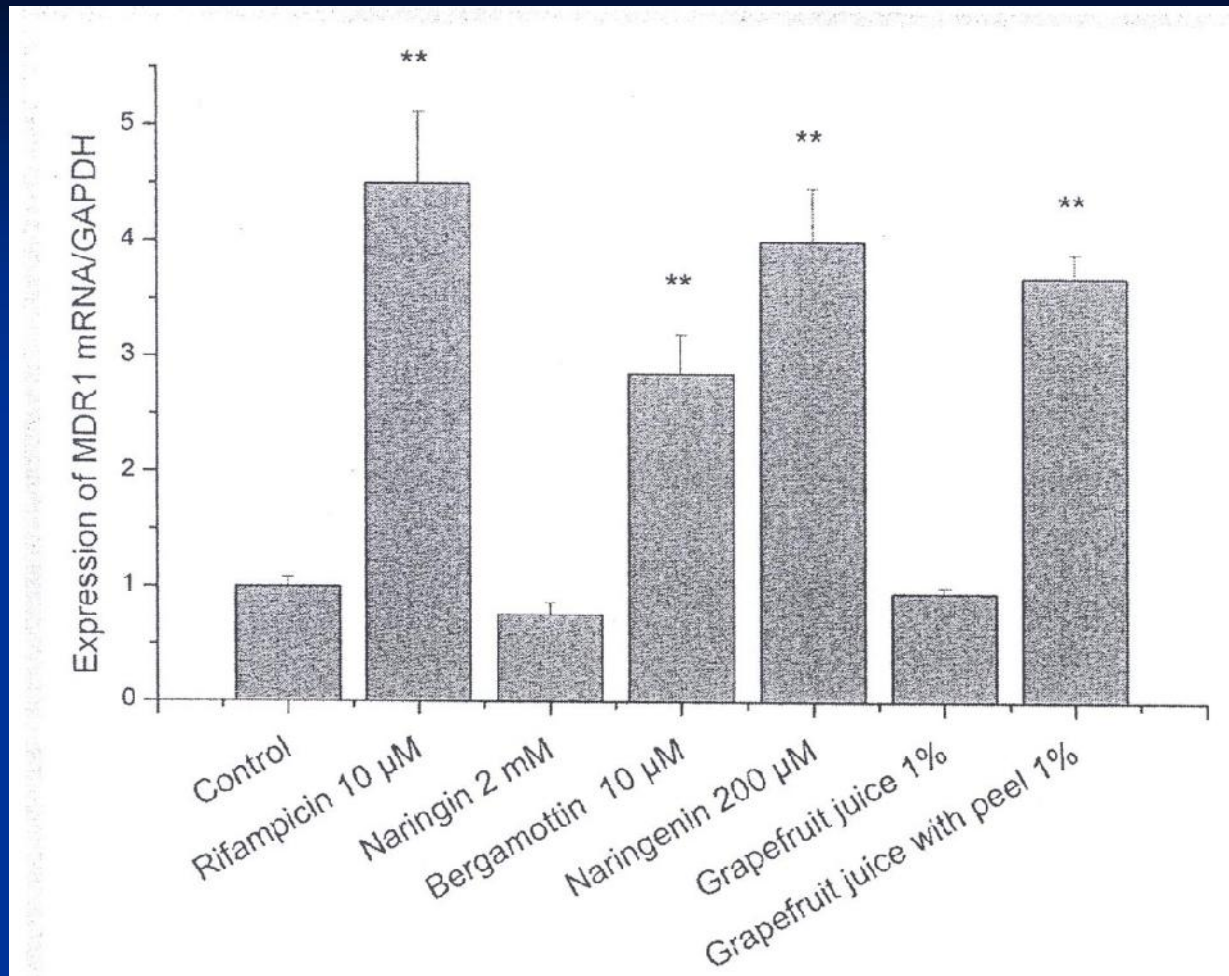
250 ml grapefruite + felodipin a 15 %-os biohasznosulás 3x-ra nő; plazmakoncentráció **3x !**

3 x 250 ml grapefruite + felodipin

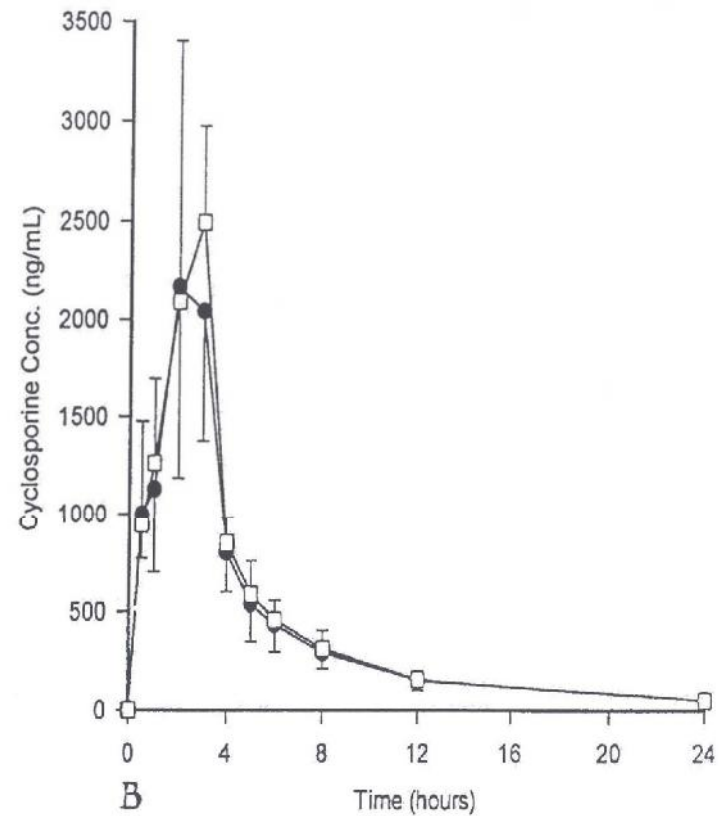
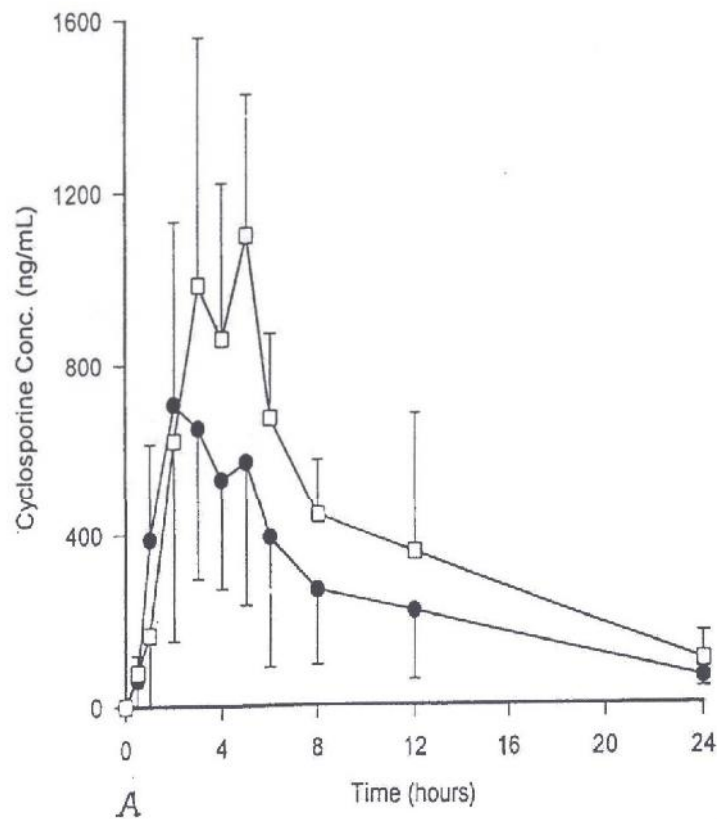
plazmakoncentráció **5x !**



CYP3A4 mRNA expresszió indukciója grapefruit kivonatok, tartalomanyagaik és rifampicin hatására



MDR1 mRNA expresszió indukciója grapefruit kivonatok, tartalomanyagaik és rifampicin hatására



Ciklosporin vérszint változása grapefruit lé hatására orális (A) és intravénás (B) adagolásnál

A grapefruit lével interakciót adó egyes vegyületek és készítményeik

| | | |
|---|--|---|
| Ca – csatorna blokkolók | nimodipine | NIMOTOP S filmtbl. |
| | nifedipine | ADALAT GITS filmtbl., CORDAFLEX filmtbl., CORINFAR filmtbl. |
| | amlodipine | NORVASC tbl., NORMODIPIN tbl. |
| | verapamil | CHINOPAMIL kapsz., ISOPTIN SR filmtbl. |
| | felodipine | LOGIMAX filmtbl., PLENDIL |
| | nitrendipine | filmtbl., PRESID filmtbl. BAYPRESS tbl., UNIPRES |
| | nisoldipine | filmtbl. BAYMYCARD filmtbl. |
| Systemás antihistaminok | terfenadine | TELDANE tbl. |
| Immunsuppressiv szerek | cyclosporine | SANDIMMUN NEORAL ivóoldat, kapsz. |
| Anxiolyticumok | diazepam | SEDUXAN tbl., inj. |
| Altatók, nyugtatók | midazolan | DORMICUM tbl., inj. |
| Hormonális systemás Fogamzásgátlók | 17-α-ethinylestradiol | CILEST tbl. DIANE 35 drg.GRACIAL tbl. MARVELON tbl. LOETTE filmtbl. stb. |

Dihidropiridin Ca-antagonisták és a CYP3A4 inhibitor grapefruit farmakokinetikai kölcsönhatása

| Ca-antagonista | CYP3A4 inhibitor | Farmakokinetikai kölcsönhatás (egyszeri dózisa) | |
|----------------|------------------|--|------------------|
| | | AUC | C _{max} |
| Amlodipin | Grapefruit juice | 1.1 – 1.2 | 1.2 |
| Felodipine | Grapefruit juice | 1.5 – 3.5 | 1.7 – 5.4 |
| Nicardipine | Grapefruit juice | 1.3 – 2.0 | 1.3 – 1.5 |
| Nifedipine | Grapefruit juice | 1.3 – 2.0 | 1.0 – 1.9 |
| Nimodipine | Grapefruit juice | 1.5 | 1.2 |
| Nisoldipine | Grapefruit juice | 2 | 4.1 |
| Nitrendipine | Grapefruit juice | 1.4 – 2.1 | 1.4 – 2.0 |
| Pranidipine | Grapefruit juice | 1.7 | 1.5 |

AUC = plazma koncentráció / idő görbe alatti terület

C_{max} = plazma koncentráció

Hypericum perforatum



Gyógyszer - interakciók 1. (orbáncfű)

- Szerotonin reuptake – gátló antidepresszánsokkal farmakodinámiás interakció - Szerotonin szindróma, jelentős klinikai következményekkel. (*paroxetin, fluoxetin*)
- MAOI-k hatásának fokozása.
- *Lithiummal* kezeltek (bipoláris depresszió – mániás fázis) állapotromlása a szerotonin visszavétel – gátlása miatt.

Gyógyszer - interakciók 2. (orbáncfű)

- Citokróm P-450 rendszerre kifejtett hatás = izoenzimek indukciója

- ◆ Proteáz – inhibitorok — CYP3A4 indukció: *indinavir*



Szubterápiás *indinavir* plazmakoncentráció



Rezisztencia kialakulása, terápia hatástalansága

- ◆ *Egyéb proteáz – inhibitorokkal való interakció?*
- ◆ *Nem nukleozid – reverztranszriptáz – inhibitorokkal való interakció?*

Gyógyszer - interakciók 3. (orbáncfű)

- Citokróm P - 450 rendszerre kifejtett hatás
 - = izoenzimek indukciója
 - ◆ *Theophyllin, cyclosporin, clozapin, olanzapin, clomipramin, imipramin* – CYP 1A2 és intestinalis P- glikoprotein indukció
 - ◆ *Warfarin, phenprocoumon* – CYP 2C9 indukció

Gyógyszer - interakciók 4. (orbáncfű)

- **Citokróm P-450 rendszerre kifejtett hatás**
= izoenzimek indukciója P- glikoprotein szubsztrátok
 - ◆ **orális fogamzásgátlók**
(ethinyloestradiol + desogestral)
 - ◆ **makrolid antibiotikumok**
 - ◆ **nonszedatív antihisztaminok**
 - ◆ **orális antidiabetikumok**
 - ◆ *Digoxin*

A naftodiantronok fotoszenzibilizáló hatása miatt

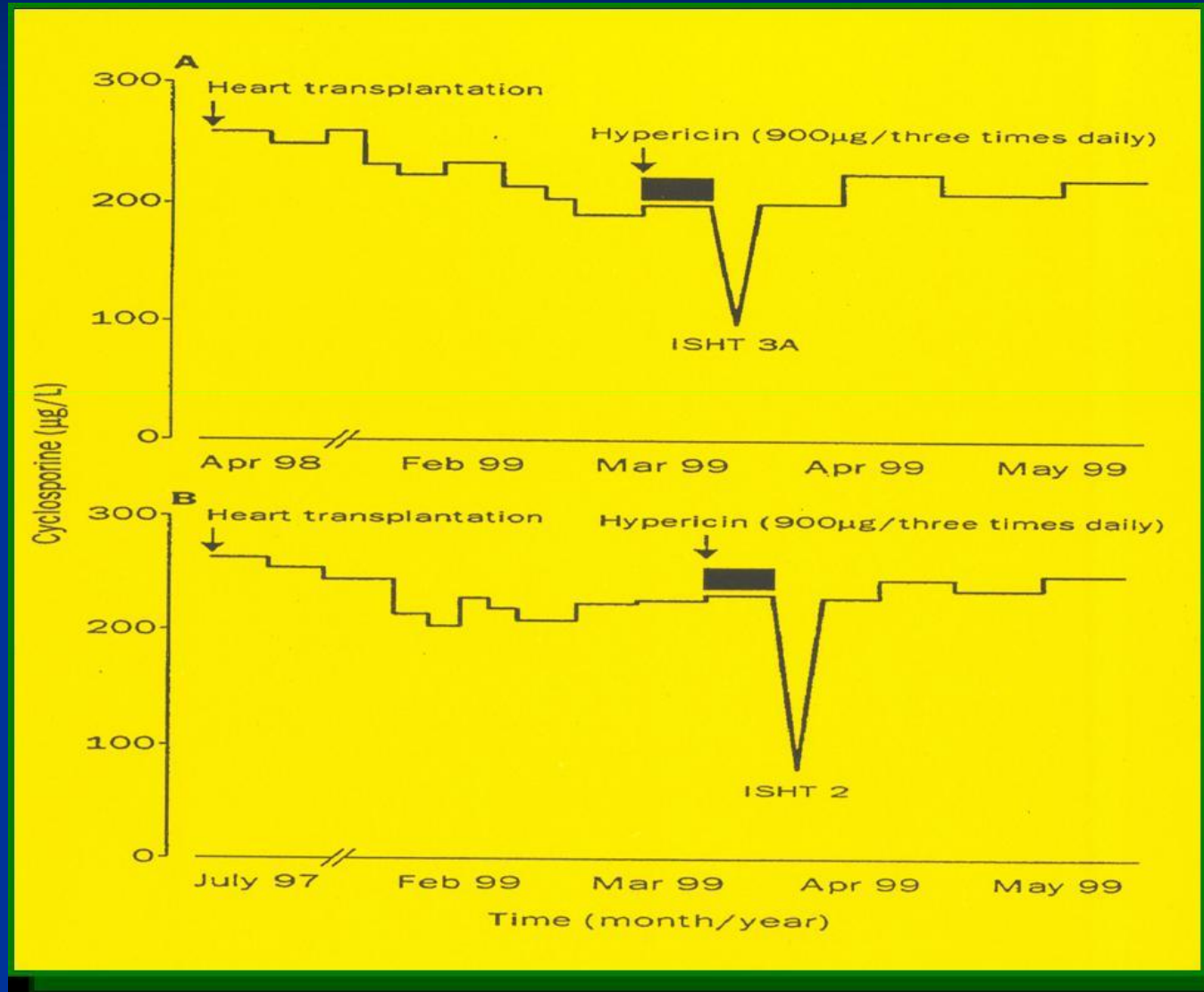
- Interakció minden olyan gyógyszerrel, amely önmagában is fotoszenzibilizáló tulajdonságú.

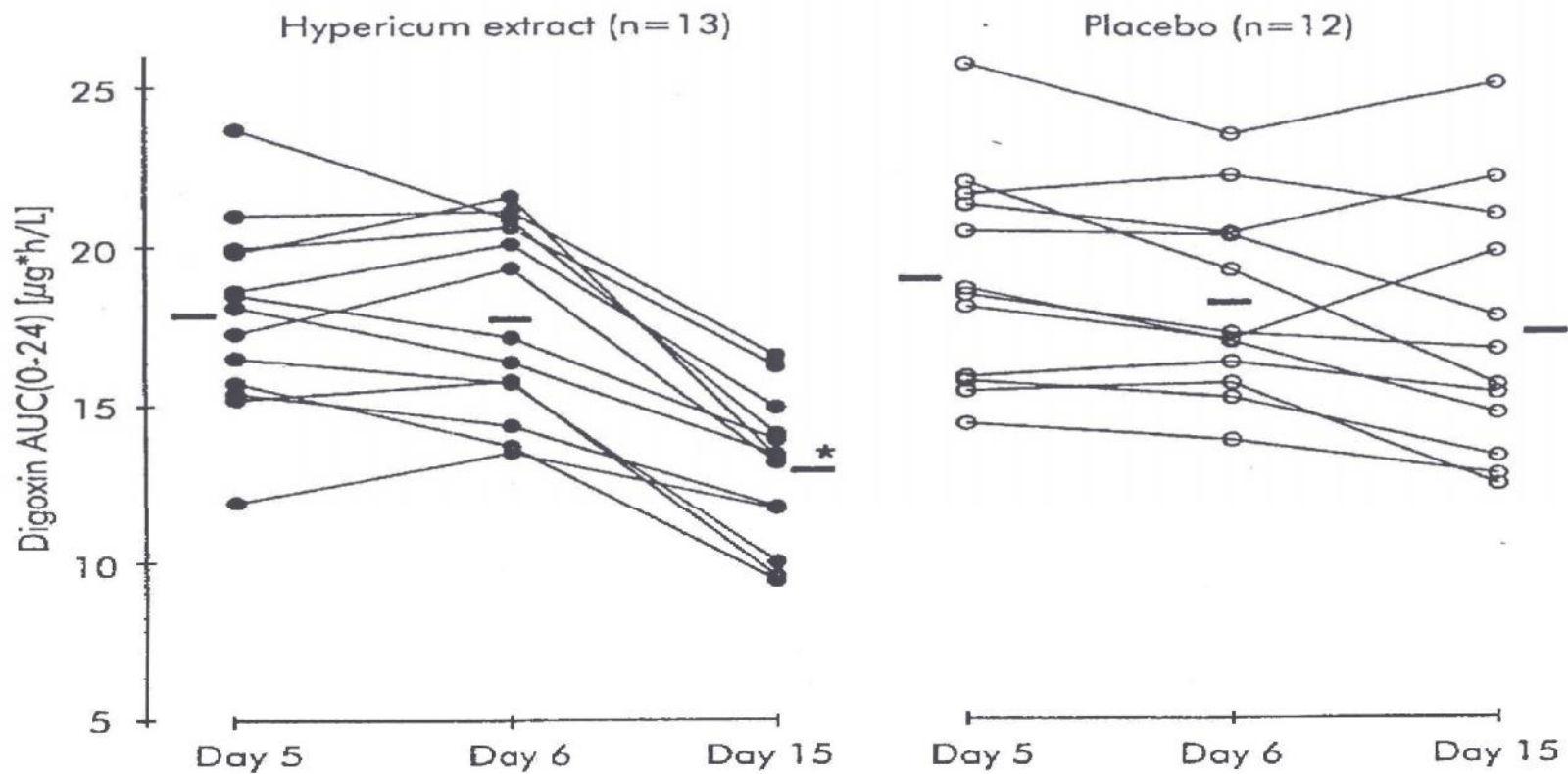
(piroxican, phenylbutazon, furosemid, oxytetracyelin, ibuprofen, stb.)

Polifenolok interakciója

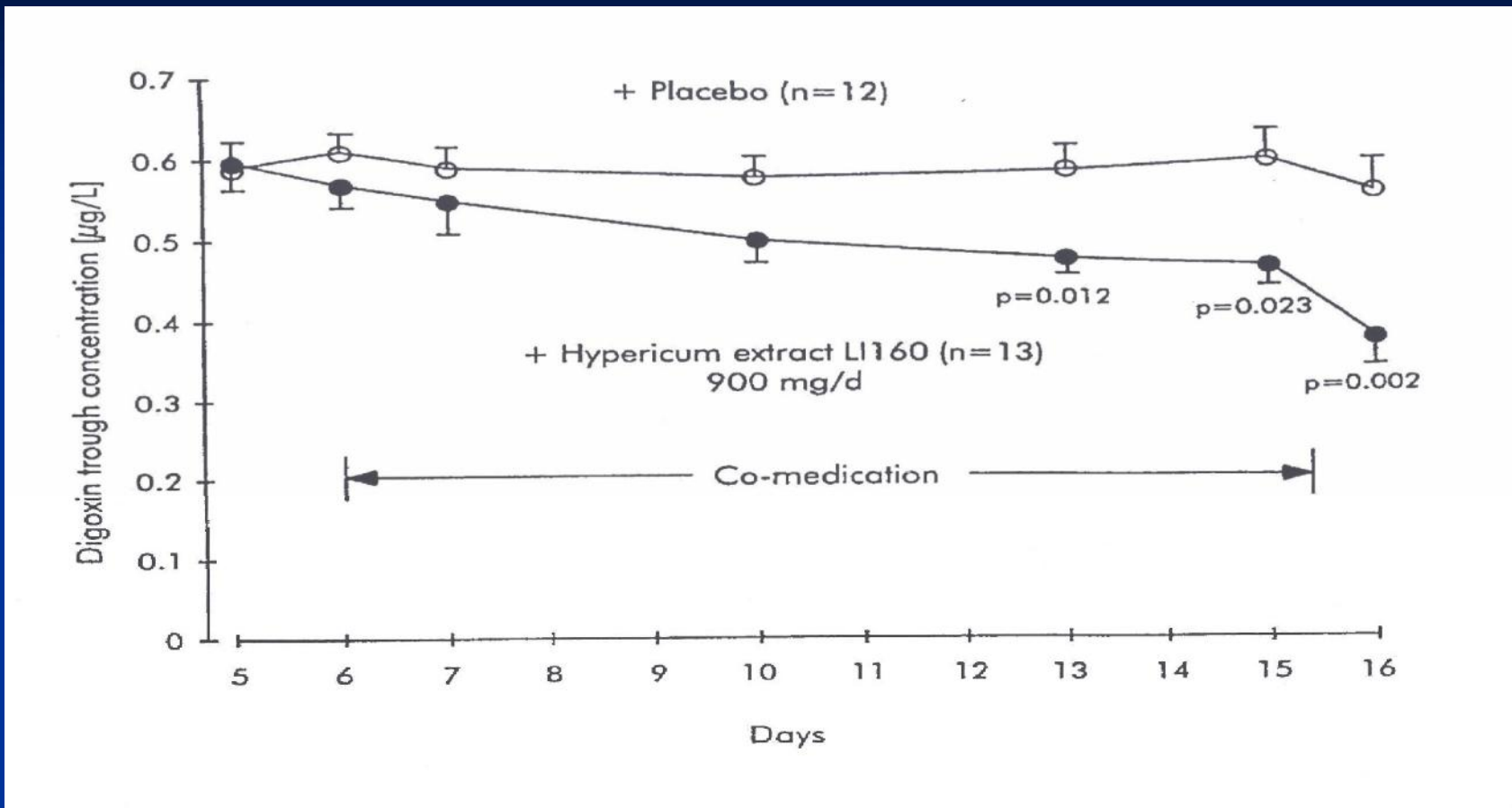
- vas felszívódás gátlása

Ciklosporin koncentráció változása transzplantált betegek (A és B) plazmájában orbáncfű készítmény alkalmazásánál

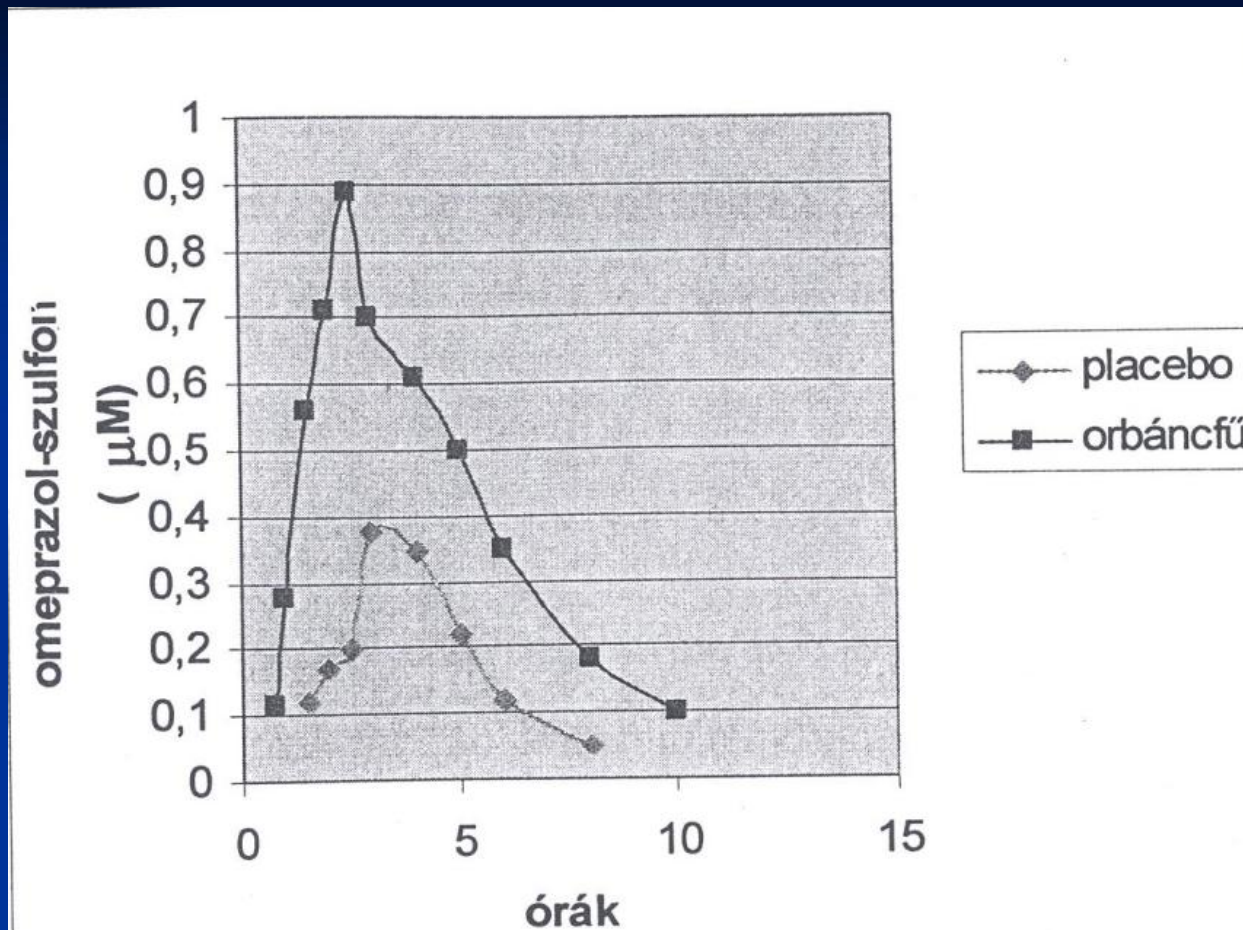




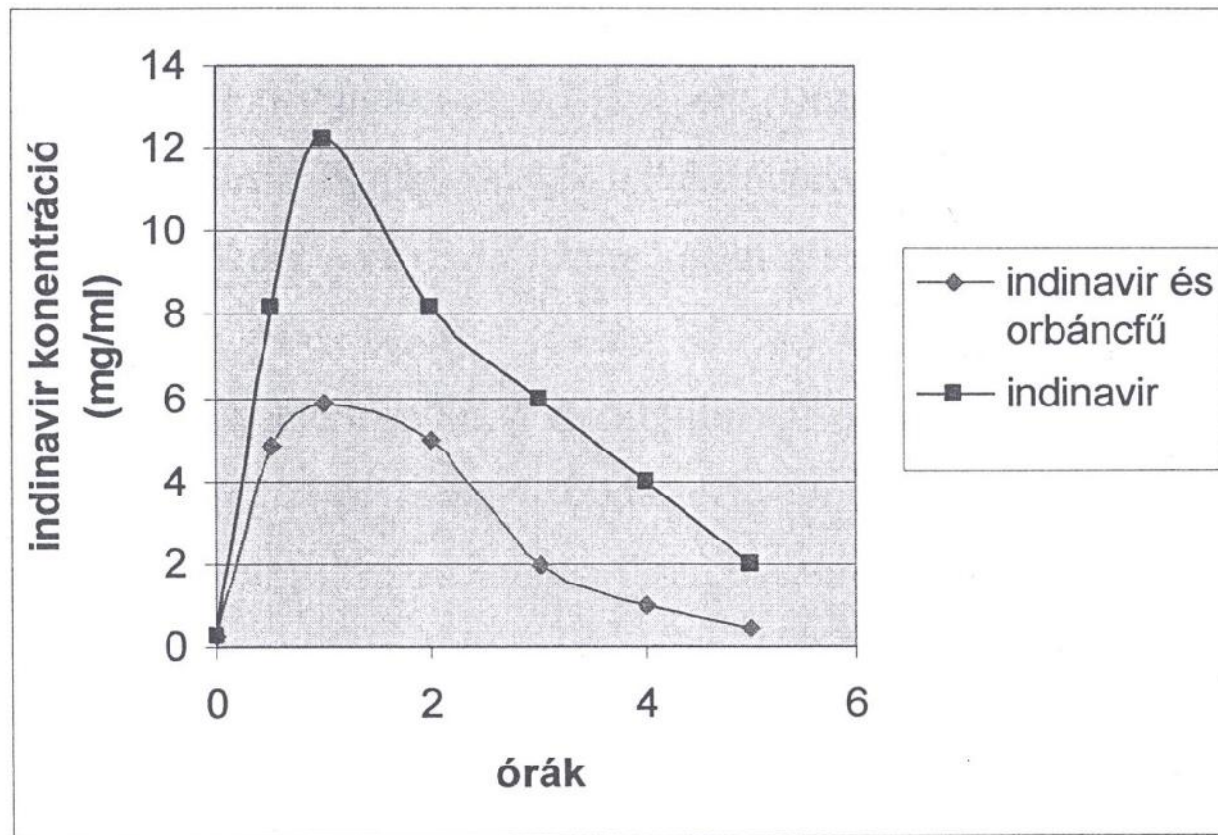
Digoxin plazma szint [AUC (0-24)] egyénenkénti változása placebo és orbáncfű készítmény egyidejű alkalmazásánál



Digoxin koncentráció alakulása placebo és orbáncfű készítmény egyidejű alkalmazásánál egészséges önkénteseknél



Az omeprazol-szulfon vérszintgörbéje a kontroll illetve az orbáncfűvel kezelt csoportnál



Indinavir plazmakoncentrációja

Az orbáncfű és egyes gyógyszerek között kialakult interakciók eredménye és feltételezett mechanizmusok

| Gyógyszer | Interakció eredménye | Feltételezett mechanizmus |
|-----------------------|---|--------------------------------------|
| Ciklosporin | Csökken a ciklosporin vérszintje | máj enzim és p-glikoprotein indukció |
| Orális fogamzásgátló | Pecsételő vérzés | máj enzim indukció |
| Teofillin | Csökken a teofillin plazmaszintje | máj enzim indukció |
| Phenprocoumon | Csökken phenprocoumon plazmakoncentrációja Növekszik az antikoaguláns hatása | máj enzim indukció |
| Warfarin | Csökken a warfarin plazmaszintje Növekszik az antikoaguláns hatása | máj enzim indukció |
| Amitriptilin | Csökken az amitriptilin plazmaszintje | máj enzim indukció |
| Indinavir | Csökken az indinavir plazmeszintje | máj enzim és p-glikoprotein indukció |
| Digoxin | Csökken a digoxin plazmaszintje | P-glikoprotein indukció |
| Nefazodon/ | 5-ht szindróma | Szinergista 5-ht uptake |
| Sertralin | | Gátlás |
| Paroxetin | Letargia vagy zavartság | Szinergista 5-ht uptake |
| | | Gátlás |
| Fexofenadin | Csökken a fexofenadin maximális koncentrációja | máj enzim indukció |
| Alprazolam/ midazolam | Csökken az auc | máj enzim indukció |
| Omeprazol | Csökken az omeprazol plazmaszintje | máj enzim indukció |
| IRINOTEKÁN | SIKERTELEN RÁKTERÁPIA | máj enzim és p-glikoprotein indukció |

- **Az orbáncfű csak nagyon szűk terápiás spektrummal rendelkező gyógyszerekre lehet klinikailag releváns befolyással**
- **Az orbáncfű gyógyszeres interakcióinak mechanizmusa**
 - májenzim indukció (CYP3A4; CYP2E1) (farmakokinetikai interakció)
 - permeabilitási glikoprotein indukció (farmakokinetikai interakció)
 - szerotoninfelvétel gátlásának szinergizmusa (farmakodinámiás interakció)
- **Ellenjavallatok a gyógyszeres interakció miatt:**
 - SSRI-k (szerotonerg szindróma)
 - Véralvadásgátlók (csökkent antikoaguláns hatás)
 - HIV-proteáz és HIV-reverz transzkriptáz inhibitorok (elégtelen HIV-ellenes terápia)
 - Immunszpresszánsok, (transzplantált szerv kilökődése)
 - Antiepileptikumok (görcskészség erősödik)
 - Digoxin
 - Onkológiai szerek

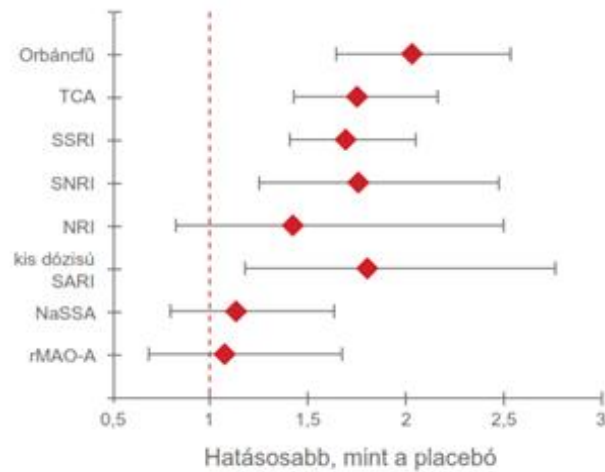
- Ha a kölcsönhatás klinikai következményekkel járhat, a páciensek szigorú megfigyelése mellett alkalmazható az orbáncfű terápia
- **Fogamzásgátló tabletták**
 - **Szakszerű alkalmazásnál nem reális a veszély** (köztes vérzés gyakorisága nem több, mint orbáncfű nélkül (esetleírások). Készítmény minősége (hiperforin tartalom!)
 - Nagyon fontos különbséget tenni a hagyományos fogamzásgátló tablettá (ösztrógen + gesztagén) és a „mini” fogamzásgátló tablettá (csak gesztagén) között. Utóbbi esetben további fogamzásgátló intézkedés is ajánlott

- **Az orbáncfű készítmények interakciója veszélyének megítélése**
 - az interakció **súlyossága**
 - az interakció **bizonyítottsága****alapján kell történnjen.**

A kölcsönhatásokból adódó problémák megelőzése naprakész

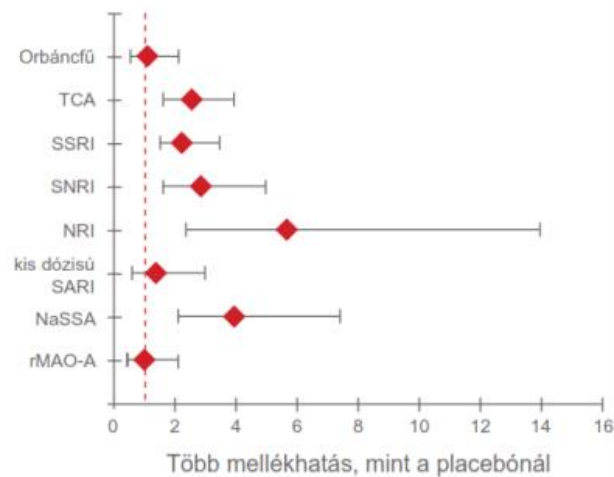
- **farmakológiai és**
- **fitoterápiás ismereteket igényel.**

HATÉKONYSÁG



Az orbáncfű ugyanolyan hatékony, mint az antidepresszánsok

TOLERÁLHATÓSÁG



Az orbáncfű szignifikánsan kevesebb mellékhatást okoz, mint a legtöbb antidepresszáns.

A kiesési arány az orbáncfüves kezelésnél lényegesen alacsonyabb, mint az antidepresszánsok esetében.

Ginkgo biloba



Gyógyszerek, melyekkel együtt a páfrányfenyőből készült termékek 1.

| Hatóanyag/gyógyszer | Hatás | Alkalmazás |
|---------------------------------|-------------------------------------|--|
| Aspirin | Vérzésidőt növeli | Óvatosan, rendszeres ellenőrzés mellett alkalmazható |
| Celecoxib | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Chlorothiazide | Növeli a vérnyomást | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Cylosporine | Védi a sejt membránt a sérülésektől | Óvatosan, rendszeres ellenőrzés mellett alkalmazható |
| Dalteparin Sodium | Fokozza vérzékenységet | Óvatosan, rendszeres ellenőrzés mellett alkalmazható |
| Diclofenac | Gyomor irritációt fokozza | Együtt nem alkalmazható |
| Diclovenac/Misoprostol | Gyomor irritációt fokozza | Együtt nem alkalmazható |
| Diflunisal | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Enoxaparin Sodium injekció | Fokozott vérzést okozhat | Óvatosan, rendszeres ellenőrzés mellett alkalmazható |
| Etodolac | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Fenoprofen Calcium | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Flubiprofen Oral | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Hydrochlorothiazide (HCTZ) | Növeli a vérnyomást | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Hydrochlorothiazide/Triamterene | Növeli a vérnyomást | Használat előtt konzultáljon orvosával |

Gyógyszerek, melyekkel együtt a páfrányfenyőből készült termékek 2.

| Hatóanyag/gyógyszer | Hatás | Alkalmazás |
|---|---|--|
| Iburprofen | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Indapamide | Növeli a vérnyomást | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Indomethacin | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Insulin (Intermediate-acting, NPH, Lente) | Nem kívánt módon befolyásolja a vércukorszintet | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Insulin (Lispror DNA origin) | Nem kívánt módon befolyásolja a vércukorszintet | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Insulin (Long-acting, Ultralente) | Nem kívánt módon befolyásolja a vércukorszintet | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Insulin (Regular, Rapid-acting, or Semilente) | Nem kívánt módon befolyásolja a vércukorszintet | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Insulin Glargine (rDNA origin) | Nem kívánt módon befolyásolja a vércukorszintet | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Ketoprofen | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Ketorolac Tromethamine Systemic | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Meclofenamate Sodium | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Mefenamic Acid | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) | Növeli a hatását az antidepresszánsoknak | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Nabumetone | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |

Gyógyszerek, melyekkel együtt a páfrányfenyőből készült termékek 3.

| Hatóanyag/gyógyszer | Hatás | Alkalmazás |
|-------------------------------|---|--|
| Naproxen | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Oxaprozin | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Papaverin | Erektilis diszfunkcióban hatásos kombináció | Eredményes |
| Piroxicam | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Prochlorperazine | Érzékenységi küszöböt csökkenti | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Rofecoxib | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Salsalate | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Sulindac | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Thiazid diuretikumok | Növeli a vérnyomást | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Tolmetin Solumin | Növeli a gyomorvérzés lehetőségét | Együtt nem alkalmazható |
| Tranylcypromine | Egyes esetekben kómát okozhat | Együtt nem alkalmazható |
| Trazodone | Egyes esetekben kómát okozhat | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Valsartan/Hydrochlorothiazide | Növeli a vérnyomást | Használat előtt konzultáljon orvosával |
| Warfarin | Fokozza a vérzi időt | Együtt nem alkalmazható |

Kumarinszármazék antikoagulánsok hatását befolyásoló gyógy- és élelmiszernövények hatásmechanizmus szerint csoportosítva

↑ = hatást fokozók, ↓ = hatást gyengítők

I. Farmakodinámiás kölcsönhatások

- Szinergista kölcsönhatás
 - » Természetes analóg molekula: kumarintartalmú növények ?
(*Melilotus officinalis* Lam.) orvosi somkórófü ↑
 - » Thrombocytagátlók: (*Allium sativum* L.) fokhagyma ↑, (*Ginkgo biloba* L.) ginkgo ↑, (*Zingiber officinale* Roscoe) gyömbér ↑, (*Tanacetum parthenium* L.) őszi margitvirág ↑
- Antagonista kölcsönhatás
 - » K-vitamin-tartalmú növények: spenót ↓, brokkoli ↓, karfiol ↓, kelbimbó ↓, káposzta ↓, (*Passiflora incarnata* L.) golgotavirág ↓, (*Juniperus communis* L.) boróka ↓, (*Verbena officinalis* L.) vasfű ↓, zöld tea ↓, csalán ↓

II. Farmakokinetikai kölcsönhatások

- Abszorpció gátlása: nyákok, rostok, szójaprotein
- Metabolizáció, elimináció fokozása: (*Hypericum perforatum* L.) orbáncfű

III. Nem ismert hatásmechanizmussal ható növények:

(*Matricaria recutita* L.) orvosi székfű (kamilla), (*Panax ginseng* L.) ginzeng

K-vitamin antagonisták hatását befolyásoló élelmiszerek és táplálék-kiegészítők

| Magas K-vitamin tartalmú ételek | Közepes K-vitamin tartalmú ételek | Alacsony K-vitamin tartalmú ételek | Táplálék-kiegészítők, melyek befolyásolhatják a hatást | |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|----------|
| Bab | Avocado | Áfonya | Aloe | ↑ |
| Búzakorpa | Brokkoli | Alma | A-vitamin | ↑ |
| Káposzta | Karfiol | Banán | Kondroitin | ↑ |
| Kelbimbó | Olíva olaj | Burgonya | Koenzim Q10 | ↓ |
| Kelkáposzta | Petrezselyem | Földieper | C-vitamin | ↓ |
| Lencse | Spárga | Kenyér | Csipkebogyó | ↓ |
| Lucerna | Uborkahéj | Mazsola | E-vitamin | ↑ |
| Máj | Újhagyma | Narancs | Feketetea | ↓ |
| Mángold | Zeller | Őszibarack | Fokhagyma | ↑ |
| Mustármag | Zöldbab | Paradicsom | Ginkgo Biloba | ↑ |
| Savanyúkáposzta | Zöldborsó | Répa | Glukozamin | ↑ |
| Spenót | | Rizs | Grapefruit | ↑ |
| Szója | | Zab | Guarana | ↑ |
| Zöldsaláta | | | Gyömbér | ↑ |
| | | | Halolaj (omega-3 zsírsav) | ↑ |
| | | | Kamilla | ↑ |
| | | | Koffein | ↑ |
| | | | K-vitamin (a legtöbb multivitamin készítményben) | ↓ |
| | | | Lime | ↑ |
| | | | Mangó | ↑ |
| | | | Melatonin | ↑ |
| | | | Oolong tea | ↑ |
| | | | Orbánfű | ↓ |
| | | | Panax Ginseng | ↑ vagy ↓ |
| | | | Senna | ↑ |
| | | | Torma | ↑ |
| | | | Tökmag | ↑ |
| | | | Vörösfonya, Tözegáfonya | ↑ |
| | | | Zöldtea | ↑ vagy ↓ |

↑ = hatásnövekedés / emelkedett INR érték

↓ = hatáscsökkenés / csökkent INR érték

Potenciális gyógyszer - gyógynövény interakciók I.

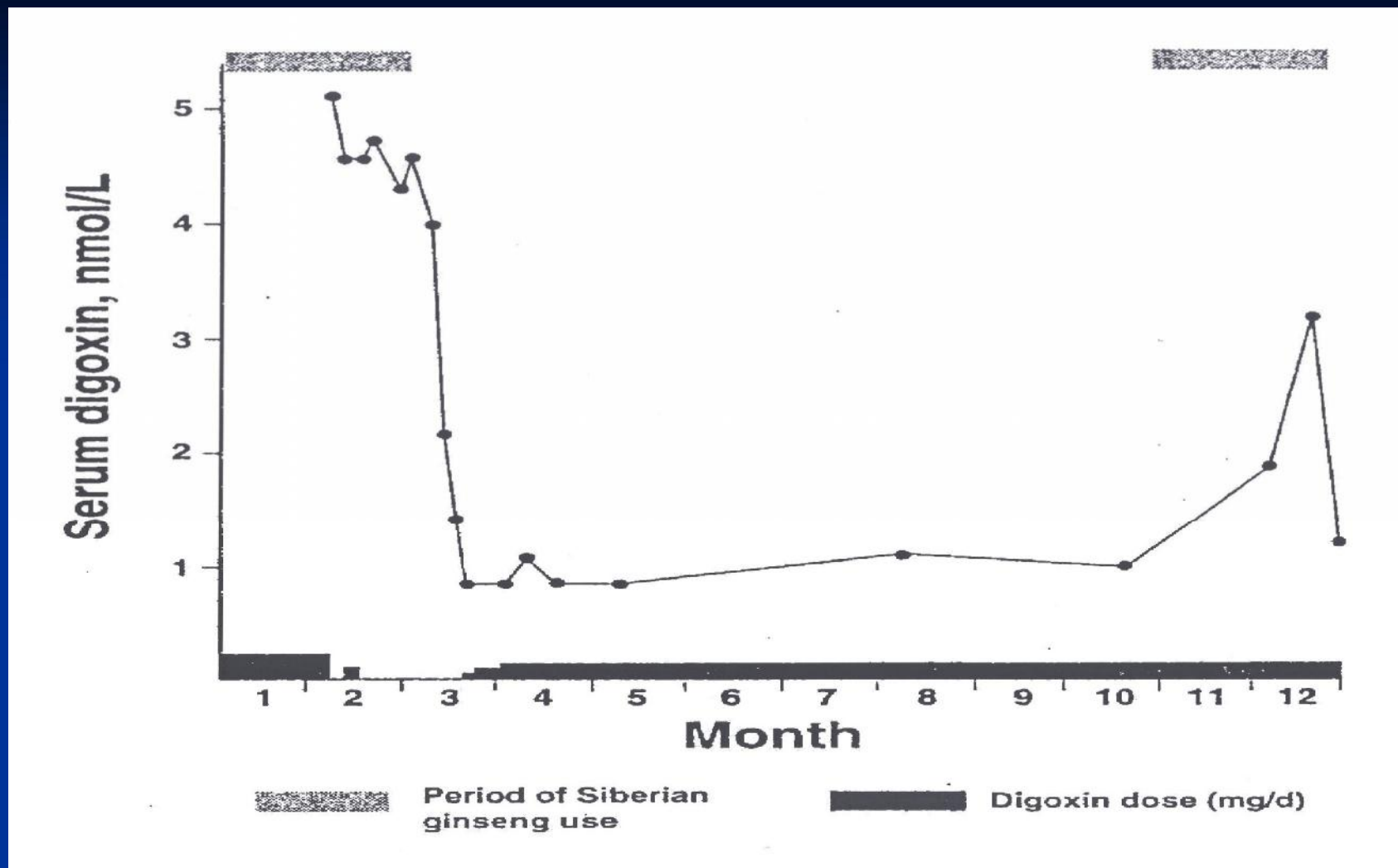
| | | |
|--|---|--|
| Fokhagyma, articsóka, görögszéna | antidiabetikus vagy koleszterinszintet csökkentő gyógyszerek | Hiperglikémia additív hatás |
| Ginzeng | MAO-gátló antidepresszánsok antikoagulánsok | fokozódó mániás tevékenység, interakció fenelzinnel (feltételezett) vérzés potencírozása |
| Guar gumi és egyéb béltartalmat növelő drogok | antibiotikumok | Fenoximetilpenicillin felszívódása csökken |
| Orbánfű | indinavir, más HIV gyógyszerek antiepileptikumok kumarin típusú antikoagulánsok egyes fogamzásgátlók cyclosporin digoxin teofillin | befolyásolja a májban a gyógyszerek metabolizmusát szabályozó enzimek működését; szérumkoncentráció az érintett enzimtől függően emelkedhet vagy csökkenhet |
| Növényi nyugtatók (valeriana, komló) | alfa-blokkolók anesztikumok triciklusos antidepresszánsok antiemetikumok antiepileptikumok béta-blokkolók hipnotikumok | fokozott szedatív hatás fokozott szedatív hatás fokozott szedatív hatás szedatív mellékhatás potencírozása szedatív mellékhatás potencírozása fokozott szedatív hatás additív hatás |
| Antraglikozidok | obstipánsok szívre ható glikozidok | antagonisztikus hatás káliumhiány |

Potenciális gyógyszer-gyógynövény interakciók II.

| | | |
|---|---|---|
| Édesgyökér | vérnyomáscsökkentők szívre ható glikozidok kortikoszteroidok diuretikumok | antagonizmus káliumhiány potenciózza a hatást káliumhiány (különösen szívre ható glikozidokkal együtt) |
| Csípős anyagok (gyömbér, mustár, torma) | antacidumok | antagonizmus, fokozott nyálkahártya-irritáció |
| Vérlemezke-aggregációt befolyásoló szerek (gyömbér, fokhagyma, szegfűszeg, őszi margitvirág) | antikoagulánsok | vérzés potenciózása |
| Zeller és más vizeletet lúgosító gyógynövények | aszpirin | aszpirinkiválasztás fokozása |
| Szaliciláttartalmú gyógynövények (fűzfakéreg, nyírfa) (Megjegyzés: a legtöbb növényi szalicilát veszélye kisebb, mint az aszpirinnek, elővigyázatosság kevésbé szükséges) | magzatelhajtó szerek antikoagulánsok antiemetikumok antiepileptikumok citotoxikumok diuretikumok NSAID-ok | mifepriston kerülése (legalább 12 nap kivárás) hatást potenciózza metoclopramid fokozza a szalicilátok hatását átmenetileg növeli a metotrexát csökkent kiválasztása (fokozott toxicitás!) spironolaktonokkal való antagonizmus (fokozott toxicitás!) kifejezettebb mellékhatások |
| Értágító gyógynövények (galagonya) | vérnyomáscsökkentők szívre ható glikozidok | additív hatás additív hatás |
| Xantinszármazékokban gazdag drogok (cola, mate stb.) | antidepresszánsok vérnyomáscsökkentők | xantinok plazmakoncentrációja nő antagonizmus |

Potenciális gyógyszer-gyógynövény interakciók III.

| Fokhagyma | antikoagulánsok | PAF antagonizmus miatt vérzési idő megnő |
|----------------------|---|---|
| Páfrányfenyő | HAD gátlók thiezyd diuretikumok antikoagulánsok nem szteroid gyulladásgátlók | fokozza a hatást vérnyomásemelés intracerebrális vérzés fokozott vérzékenység |
| Ginzeng | inzulin antikoagulánsok antidepresszánsok antidiabetikumok | nem kívánt módon befolyásolja a vércukorszintet csökkent INR érték mániás tünetek, álmatlanság, fejfájás hipeoglikémia, a vércukorszint bizonytalan befolyásolása |
| Barátcserje | dopaminerg szerek | hatás fokozódása |
| Kasvirágok | ciklosporin | plazmaszintet befolyásolja |
| Máriatövis | indinavir | plazmaszintet csökkenti |
| Áfonya fajok | antikoagulánsok | vérzési idő nő |
| Kamilla | antikoaguláns (Warfain) | vérzési idő megnő |
| Kava és kavalaktonok | központi idegrendszeri depresszánsok (benfítarátok, alkohol, benzodizepinek) | hatást fokozza |



Szerum digoxin szint változása szibériai ginseng egyidejű alkalmazásánál

Glycyrrhiza glabra



Gyógyszerek, melyekkel együtt az édesgyökér fogyasztása nem ajánlott

| Szisztémás kortikoszteroidok | Renin – angiotenzin rendszerre ható szerek | β -blokkolók | Ca ²⁺ -csatorna blokkolók | Diuretikumok |
|------------------------------|--|--------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Betamethason | Benazepril | Atenolol | Amlodipin | Amilorid |
| Cortison | Candesartan | Betaxolol | Diltiazem | Bumetamid |
| Dexamethason | Captopril | Bisoprolol | Felodipin | Chlorotiazid |
| Fludrocortison | Enalapril | Carvedilol | Isradipin | Chlortalidon |
| Hydrocortison | Fosinopril | Labetalol | Nicardipin | Furosemid |
| Mazipredon | Irbesartan | Metoprolol | Nifedipin | Hydrochlorotiazid |
| Methylprednisolon | Lisinopril | Pindolol | Nimodipin | Indapamid |
| Prednisolon | Quinapril | Propranolol | Verapamil | Metolazon |
| Triamcinolon | Ramipril | Timolol | | Spironolacton |
| | Telmisartan | | | Torsemid |
| | Trandolapril | | | Triamteren |
| | Valsartan | | | |
| Szívglükózidok | | | | |
| Digoxin | | | | |
| Digitoxin | | | | |

Veszélyes interakció Goji bogyókkal (2014-es közlés !)

- Lycium (ördögszéna) ehető termése a piros színű goji bogyó. Népszerű antioxidáns: gyümölcsként, velőként, szárítva, teaként hazánkban is hozzáférhető.
- Tradicionális alkalmazása 6 000 éves múlttal rendelkezik (Kínai gyógyászat)
- Újabb felismerés:
 - K-vitamin antagonistákkal együtt alkalmazva súlyos vérzéseket, INR érték emelkedését írták le.
 - Feltételezhető a CYP2C9 izoenzim szerepe (esetleg a goji bogyóban található antikoaguláns hatású komponensek)
 - Betegtájékoztatókban való figyelemfelhívás indokolt

Gyógynövény- gyógyszer kölcsönhatások a klinikumból I.

| Gyógynövények és kölcsönhatásba lépő gyógyszerek | Az interakció klinikai következményei | Megjegyzések |
|--|--|---|
| Chilli (Capsicum fajok) ACE-gátlók Teofillin | Köhögés Fokozott felszívódás és biohosszúhatóság | A kapszaicin serkenti a P-anyag deplécióját |
| <i>Salvia miltiorrhiza</i> Warfarin | Megnövekedett INR (international normalised ratio), elnyújtott PT (protrombin idő) /PTT (parciális tromboplastin idő) | Patkányokban a <i>Salvia miltiorrhiza</i> csökkenti a warfarin kiürülését. |
| <i>Harpagophytum procumbens</i> Warfarin | Purpura (apró bőrvérzések) | |
| <i>Angelica sinensis</i> Warfarin | Megnövekedett INR és kiterjedt kék foltok | Az <i>Angelica sinensis</i> kumarinokat tartalmaz |
| <i>Eleuterococcus senticosus</i> Digoxin | Emelkedett digoxin-koncentrációk | A növény feltehetően a digoxinszint mérésel interferált (egy páciens EKG-je változatlan volt az 5,2 nmol/l digoxin koncentráció ellenére) |
| <i>Allium sativum</i> Walfarin | Megnövekedett INR spinális epidurális haematomáról számoltak be. A fokhagyma PT megnyújtó hatása jelenleg még nem egyértelmű, de vérlemezke diszfunkciót okozó hatása igen | A fokhagyma fogyasztása mellett posztoperatív vérzésről számoltak be |

Gyógynövény- gyógyszer kölcsönhatások a klinikumból II.

| Gyógynövények és kölcsönhatásba lépő gyógyszerek | Az interakció klinikai következményei | Megjegyzések |
|--|--|---|
| <p><i>Ginkgo biloba</i> Acetilszalicilsav</p> <p>Paracetamol és ergotamin/koffein</p> <p>Warfarin</p> <p>Tiazid típusú vizelethajtók</p> | <p>Spontán hyphaema (vérzés az elülső szemcsarnokban)</p> <p>Bilateralis subduralis haematoma</p> <p>Intracerebralis haemorrhagia</p> <p>Magasvérnyomás Ginkgo vagy a gyógyszer vonatkozásában</p> | <p>A ginkgolidok hatékony PAF-gátlók</p> <p>Lehet, hogy nem interakció, hanem a Ginkgo önmagában okozza.</p> |
| <p>Panax fajok</p> <p>Warfarin</p> | <p>Csökkent INR</p> | <p>Patkányban a ginzeng és a warfarin együttadása során nem tapasztalták a warfarin farmakokinetikájának vagy farmakodinamikájának szignifikáns változását.</p> |
| <p>Phenelzine</p> | <p>Fejfájás és tremor, mania</p> | <p>A mániás beteg pollenkészítményt is fogyasztott és előzőleg unipoláris depressziója volt.</p> |
| <p>Alkohol</p> | <p>Fokozott alkohol clearance</p> | <p>Egérben a ginzeng fokozza az alkohol-dehidrogenáz és az aldehyd-dehidrogenáz aktivitását.</p> |
| <p><i>Cyamopsis tetragonolobus</i> Metformin, Phenoxymethylpenicillin Glibenclamid</p> | <p>Lelassítja a digoxin, a paracetamol és a bumetadin abszorpcióját; csökkenti a metformin, a phenosymethylpenicillin és egyes gibenclamide készítmények abszorpcióját</p> | <p>A <i>Cyamopsis tetragonolobus</i> megnyújtja a gyomor-retenciót</p> |



Stockley's Herbal Medicines Interactions

Edited by Elizabeth Williamson, Samuel Driver and Karen Baxter



Potenciális interakció (Stockley's Herbal Medicinas Interactions, 2009)

| Növénynév | Közlések száma |
|-----------------------|----------------|
| Hypericum perforatum | 128 |
| Cassia angustifolia | 19 |
| Camelia sinensis | 11 |
| Valeriana officinalis | 15 |
| Curcuma xanthorrhiza | 7 |
| Mentha piperita | 11 |
| Piper nigrum | 27 |
| Silybum marianum | 14 |
| Glycyrrhiza glabra | 30 |
| Ginkgo biloba | 54 |
| Allium sativum | 36 |
| Panax ginseng | 27 |

| Gyógyszer | Közlések száma |
|------------------------|----------------|
| Warfarin | 46 |
| Ciklosporin | 22 |
| Digoxin | 31 |
| Teofillin | 6 |
| Antikoagulánsok | 23 |
| Antidiabetikumok | 23 |
| Antihipertenzív szerek | 15 |
| Benzodiazopinek | 10 |
| Paracetamol | 10 |
| Nifedipin | 15 |
| Tamoxifen | 19 |

Potenciális interakció (Stockley's Herbal Medicinas Interactions, 2009)

Allium sativum

ACE gátlók
Paracetamol
Alcohol
Alparazolam
Benzodiazepinek
Coffein
Chlorzoxazon
Kumarin származékok
Docetaxel
Halolajok
HIV proteáz gátlók
Indometacin
Midazolam
Ritonavír
Rifampicin
Warfarin
Triazolam

Crataegus monogyna, Cr. oxyacantha

ACE gátlók
Antidabetikumok
Antihipertenzív szerek
Bétablokkolók
Kalcium csatorna gátlók
Digoxin
Diuretikumok
Gliclazid
Metformid
Inzulin

Potenciális interakció (Stockley's Herbal Medicinas Interactions, 2009)

Citrus aurantium var. amara

koffein tartalmú szerek
chlorzoxazon
ciklosporin
felodipin
indinavír
midazolam
dextromethorphan

Cimicifuga racemosa

koffein tartalmú szerek
chlorzoxazon
cisplatin
digoxin
docetaxol
doxorubicin
midazolam

Vaccinium macrocarpum

ciklosporin
kumarin származékok
midazolam
nifedipin
tizamidin
warfarin

Potenciális interakció (Stockley's Herbal Medicinas Interactions, 2009)

Vitex agnus castus

antipszichotikumok
dopamin agonisták és antagonisták
ösztrogén antagonisták
narkotikumok, opioidok
neuroleptikumok

Medicago sativa

antibakteriális szerek
antibiotikumok
ciklosporin
kumarinok
digoxin
ösztrogén antagonisták
immunszuppresszánsok
teofillin
warfarin

Aloe

szívre ható glikozidok
kortikoszteroidok
diuretikumok
tiazidok
kinidin

Ginseng

digoxin
metformin
ösztrogén receptor modulátorok
orális antidiabetikumok
warfarin

Potenciális interakció (Stockley's Herbal Medicinas Interactions, 2009)

Antidiabetikumok

(hipoglikémiás szerek, orális antidiabetikumok)

Agrimonia eupatoria

Medicago sativa

Aloe vera

Panax ginseng

Cinnamomum cassia

Theobroma cacao

Coffea arabica

Trigonella foenigraecum

Limum usitatissimum

Crataegus monogyna, *Cr. oxyacantha*

Lycium barbarum

Pueraria montana (Kudzu)

Hypericum perforatum

Sambucus nigra

Antihypertenzív szerek

Agrimonia eupatoria

Koffein tartalmú gyógynövények

Uncaria tomentosa

Theobroma cacao

Harpagophytum procumbens

Crataegus monogyna

Glycyrrhiza glabra

Citrus aurantium var. amara

Potenciális interakció (Stockley's Herbal Medicinas Interactions, 2009)

Ciklosporin

Medicago sativa
Scutellaria baicalensis
Citrus aurantium var. amara
Berberis vulgaris
Cannabis sativa
Vaccinium macrocarpum
Camelia sinensis
Mentha piperita
Hypericum perforatum
Echinacea purpurea
Piper nigrum

Digoxin

Medicago sativa
Aloe
Panax ginseng
Cimicifuga racemosa
Capsicum annuum
Salvia miltiorrhiza
Echinacea purpurea
Ginkgo biloba
Crataegus monogyna
Aesculus hippocastanum
Pueraria montana (Kudzu)
Glycyrrhiza glabra
Piper nigrum
Trifolium pratense
Cassia acutifolia
Hypericum perforatum
Mentha piperita

- X** Életet veszélyeztető lehet. Feltétlenül elkerülni a comedikációt.
- !** Kifejezetten veszélyes lehet (dózis monitorozás szükséges).
- ?!** Potenciálisan veszélyes, rendelkezésre álló adatok nem mindig elégségesek.
- ?√** Kétséges az interakció, a beteget az esetleges interakcióról tájékoztatni kell.
- √** Nincs interakció, illetve az nem bizonyított.



St John's wort

Hypericum perforatum L. (Clusiaceae)

Synonym(s) and related species

Hypericum, Millepertuis.

Hypericum noeianum Boiss., *Hypericum veronense* Schrank.

Pharmacopoeias

St John's Wort (*BP 2009, Ph Eur 6.4, USP 32*); St John's Wort Dry Extract, Quantified (*BP 2009, Ph Eur 6.4*).

Constituents

The main groups of active constituents of St John's wort are thought to be the anthraquinones, including hypericin, isohypericin, pseudohypericin, protohypericin, protopseudohypericin and cyclopseudohypericin, and the pronylated phloroglucinols, including hyperforin and adhyperforin. **Flavonoids**, which include kaempferol, quercetin, luteolin, hyperoside, isoquercitrin, quercitrin and rutin, biflavonoids, which include biapigenin and amentoflavone, and catechins are also present. Other polyphenolic constituents include caffeic and chlorogenic acids, and a volatile oil containing methyl-2-octane.

Most St John's wort products are standardised at least for their hypericin content (*BP 2009*), even though hyperforin is known to be a more relevant therapeutic constituent, and some preparations are now standardised for both (*USP 32*). It is important to note that there will be some natural variation, and as both hypericin and hyperforin are sensitive to light, they are relatively unstable, so processes used during extraction and formulation, as well as storage conditions, can affect composition of the final product. Therefore different preparations of St John's wort have different chemical profiles and they may not be equivalent in effect.

Use and indications

St John's wort is widely used to treat mild-to-moderate depression, seasonal affective disorder, low mood, anxiety and insomnia, particularly if associated with menopause. It has also been used topically for its astringent properties.

Pharmacokinetics

St John's wort has been implicated in numerous clinical interactions with conventional drugs and has therefore been extensively studied. Alongside the extensive clinical studies and case reports, there is also a plethora of *in vitro* and *animal* experimental data regarding its interactions and pharmacokinetics. This monograph will discuss the clinical evidence in preference to experimental data, where extensive literature is available and the clinical data are conclusive.

The main constituent found to be responsible for the activity of St John's wort is hyperforin, but other constituents

are considered to contribute to its antidepressant activity, such as hypericin and pseudohypericin, the flavonoid quercetin and its glycosides, and rutin. Bioavailability from varying formulations and extracts appears to be low, giving variable steady-state plasma concentrations.¹ For information on the pharmacokinetics of individual flavonoids present in St John's wort, see under flavonoids, page 186.

(a) Cytochrome P450 isoenzymes

St John's wort is known to affect several cytochrome P450 isoenzymes and this accounts for the wide range of drugs with which St John's wort has been reported to interact. It is thought to exert a biphasic effect on these isoenzymes, with inhibition occurring in *in vitro* studies with the initial exposure, and induction following long-term use.² Therefore, predicting the overall effect from *in vitro* and *animal* experiments may not always be reliable.

The following is a list of cytochrome P450 isoenzymes that have been assessed with St John's wort in a clinical setting:

- **CYP3A4:** the main clinically relevant effect of St John's wort on cytochrome P450 is the induction of CYP3A4. This has been shown to be related to the constituent, hyperforin. Products vary in their hyperforin content; preparations with a high-hyperforin content, given for a long period of time, will induce CYP3A4 activity, and therefore decrease the levels of drugs metabolised by CYP3A4, by a greater extent than preparations containing low-hyperforin levels taken for a shorter period of time.

Conventional drugs are often used as probe substrates in order to establish the activity of another drug on specific isoenzyme systems. For CYP3A4 the preferred probe drug is midazolam, because it has no effects of its own on CYP3A4, and is metabolised almost exclusively by CYP3A4, with no known interference from other metabolic processes, such as transporter proteins. See St John's wort + Benzodiazepines, page 364, for an example of the effects of St John's wort on CYP3A4.

Studies have assessed the duration of the effects of St John's wort on CYP3A4. One study found that CYP3A4 activity returned to baseline in about one week after St John's wort was taken for 14 days. This may provide an indication of how long to leave between using St John's wort and starting another drug, and therefore avoiding clinically important interactions.³ However, another study found that the effects of St John's wort lasted for more than 2 weeks in some patients.⁴ See the table Drugs and herbs affecting or metabolised by the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, page 8 for a list of known CYP3A4 substrates.

- **CYP2C19:** there are some clinical reports suggesting that St John's wort induces CYP2C19. See St John's wort + Proton pump inhibitors, page 375, for a clinically relevant example of this.
- **CYP2C8:** St John's wort may induce CYP2C8, see *repaglinide*, under St John's wort + Antidiabetics, page 362 for a clinically relevant example of this.
- **CYP2C9:** St John's wort may induce CYP2C9 (see St John's wort + Warfarin and related drugs, page 379), but the mechanism for these interactions is not conclusive because not all CYP2C9 substrates have been found to interact (see *tolbutamide*, under St John's wort + Antidiabetics, page 362).
- **CYP2E1:** St John's wort may induce CYP2E1 but the general clinical importance of this is unclear, see St John's wort + Chlorzoxazone, page 366.
- **CYP1A2:** St John's wort is also thought to be an inducer of CYP1A2 as levels of caffeine, page 365, and theophylline, page 377, both of which are CYP1A2 substrates, have been reduced by St John's wort. However, the general clinical importance of this is unclear as other studies have found no clinically significant effect on these drugs. This may be because St John's wort only has a minor inducing effect on CYP1A2, which may depend on the level of exposure to hyperforin.
- **CYP2D6:** St John's wort does not appear to affect the activity of CYP2D6 to a clinically relevant extent, see St John's wort + Dextromethorphan, page 367, and St John's wort + Tricyclic antidepressants, page 378.

(b) P-glycoprotein

St John's wort is known to affect P-glycoprotein activity, especially intestinal P-glycoprotein, and it is generally thought that inhibition takes place initially, and briefly, but is followed by a more potent and longer-acting induction. It is the induction that leads to the clinically relevant drug interactions of St John's wort that occur as a result of this mechanism.⁹ Hyperforin is implicated as the main constituent responsible for the effect, see St John's wort + Digoxin, page 368.

(c) Serotonin syndrome

St John's wort inhibits the reuptake of 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) and this has resulted in a pharmacodynamic interaction, namely the development of serotonin syndrome (see under Pharmacodynamics, page 10) with conventional drugs that also have serotonergic properties. These include bupropion, page 364, SNRIs, page 375, SSRIs, page 376, and triptans, page 379.

Interactions overview

St John's wort is known to interact with many conventional drugs because of its ability to induce the activity of CYP3A4 and P-glycoprotein, which are involved in the metabolism and distribution of the majority of drugs. CYP2C19, CYP2C8 and CYP2E1 may also be induced by St John's wort, although the evidence is not conclusive and further study is needed. In general, CYP2C9 and CYP1A2 do not appear to be significantly affected by St John's wort; however, isolated reports of an interaction have still occurred. Hyperforin is the active constituent believed to be central to the inducing effects of St John's wort. As St John's wort preparations and dose regimens are varied, the amount of hyperforin exposure will also vary a great deal, which makes predicting whether an interaction will occur, and to what extent, difficult. For more information concerning the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of St John's wort that are relevant to drug interactions, see under Pharmacokinetics, and for detail on the interactions of St John's wort, see the sections that follow page 361. For information on the interactions of individual flavonoids present in St John's wort, see under flavonoids, page 186.

1. Wurglics M, Schübler-Zsilavecz M. Hypericum perforatum: a 'modern' herbal antidepressant: pharmacokinetics of active ingredients. *Clin Pharmacokinet* (2006) 45, 449-68.
2. Xie H-G, Kim RB. St John's wort-associated drug interactions: Short-term inhibition and long-term induction? *Clin Pharmacol Ther* (2005) 78, 19-24.
3. Inai H, Kotegawa T, Tsutsumi K, Morimoto T, Esakura N, Nakano S, Ohashi K. The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration. *Br J Clin Pharmacol* (2008) 65, 701-7.
4. Bauer S, Störmer E, John A, Krüger H, Balde K, Neumaier H-H, Roots I, Mai I. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and melibiosan curing treatment with St John's wort in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* (2003) 55, 203-11.
5. Hennessy M, Keilinen D, Somo JP, Barry M, Kavanagh P, Black D, Mulcahy F, Feely J. St John's Wort increases expression of P-glycoprotein: Implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* (2002) 53, 75-82.

St John's wort + Triptans



Serotonin syndrome has been reported in a patient taking eletriptan and St John's wort.

Clinical evidence

A 28-year-old woman who had been taking fluoxetine 60 mg daily for one year for an eating disorder, and St John's wort (dose and frequency not stated) for one month, suffered a loss of consciousness, convulsions and mental confusion after eletriptan 40 mg daily was started 3 days earlier for a recurrent migraine. Previous use of eletriptan and fluoxetine had not resulted in any reported adverse effects. After admission to hospital, the patient developed acute rhabdomyolysis and transient mild acute renal failure. Serotonin syndrome was diagnosed, all medications were stopped and the symptoms gradually resolved over 10 days.¹

Experimental evidence

No relevant data found.

Mechanism

Additive serotonergic effects are the likely explanation for the case report above as serotonin syndrome has been reported with both St John's wort² and with triptans alone.

Importance and management

The CSM/MCA in the UK note that potentiation of serotonergic effects have been identified between triptans and St John's wort, leading to an increased risk of adverse effects, and they advise that patients taking triptans should not take St John's wort preparations.^{3,4} However, most UK manufacturers of triptans simply warn about the potential increase in undesirable effects. The possible concern is that concurrent use may result in the development of serotonin syndrome.

1. Bonetto N, Saatelli L, Battistini L, Cognigni A. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. *Cephaloglyce* (2007) 27, 1421-3.
2. Denaut K. St. John's wort tied to serotonin syndrome. *Clin Psychiatry News* (1998) 26, 28.
3. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Reminder: St John's Wort (*Hypericum perforatum*) interactions. *Cause Problems* (2000) 28, 6-7.
4. Henderson L, Yue QY, Berejovic C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* (2002) 54, 549-56.

St John's wort + Voriconazole



St John's wort more than halves the AUC of a single dose of voriconazole.

Clinical evidence

In a study in 17 healthy subjects, a single 400-mg dose of oral voriconazole was given alone and on the first and last day of St John's wort (*Jarvis, Lichtwer Pharma*) 300 mg three times daily for 15 days. Taking St John's wort for one day had no effect on the voriconazole AUC_{0-24h}, but slightly increased the maximum serum level and AUC₀₋₁₀ by 22%. However, when voriconazole was given on day 15 of treatment with St John's wort, the AUC of voriconazole was decreased by 59% and there was a 2.4-fold increase in oral clearance.¹

Experimental evidence

No relevant data found.

Mechanism

These results suggest that the short-term effect of St John's wort is to slightly enhance the absorption of voriconazole, whereas the longer-term effect is to induce absorption-limiting transport proteins, such

as P-glycoprotein, and intestinal metabolism via cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4.¹

Importance and management

The slight increase in voriconazole absorption with a single dose of St John's wort is not clinically relevant. However, the reduction in voriconazole levels after 15 days of St John's wort could impact on clinical efficacy. This suggests that patients requiring voriconazole should be asked about current or recent use of St John's wort, since this may indicate the need to use an increased voriconazole dose, at least initially. Patients taking voriconazole should be advised not to take St John's wort. The manufacturers of voriconazole specifically contraindicate concurrent use of St John's wort.²

1. Rengelshausen J, Banfield M, Riedel KD, Burhenno J, Weiss J, Thomssen T, Walter-Sack L, Haefeli WE, Mikas G. Opposite effects of short-term and long-term St John's wort on voriconazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* (2005) 78, 25-33.
2. *Vand* (Voriconazole). Pfizer Ltd. UK. Summary of product characteristics, October 2008.

St John's wort + Warfarin and related drugs



St John's wort can cause a moderate reduction in the anticoagulant effects of phenprocoumon and warfarin.

Clinical evidence

(a) Phenprocoumon

In a randomised, placebo-controlled, crossover study in 10 healthy men,¹ St John's wort extract (LI 160, *Lichtwer Pharma*) 900 mg daily for 11 days reduced the AUC of a single 12-mg dose of phenprocoumon by a modest 17.4%. There is also a case report of a 75-year-old woman taking phenprocoumon who had a reduced anticoagulant response (a rise in the Quick value) 2 months after starting to take St John's wort.²

(b) Warfarin

In a randomised, crossover study in 12 healthy subjects, one tablet of St John's wort three times daily for 3 weeks modestly decreased the AUC of both *R*- and *S*-warfarin by about 25% after a single 25-mg dose of warfarin taken on day 14. In this study, the brand of St John's wort used was *Bioglan* tablets, each tablet containing an extract equivalent to 1 g of *Hypericum perforatum* flowering herb top containing 825 micrograms of hypericin and 12.5 mg of hyperforin.³

The Swedish Medical Products Agency received 7 case reports over the 1998 to 1999 period of patients stabilised on warfarin who showed decreased INRs when St John's wort was added. Their INRs fell from the normal therapeutic range of about 2 to 4 to about 1.5. Two patients needed warfarin dosage increases of 6.6% and 15%, respectively, when St John's wort was added. The INRs of 4 patients returned to their former values when St John's wort was stopped.⁴

Experimental evidence

No relevant data found.

Mechanism

Uncertain, but it is suggested that the St John's wort increases the metabolism and clearance of the anticoagulants,^{3,4} possibly by induction of cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, and possibly also CYP2C9, as both *R*- and *S*-warfarin were affected.³ However, note that St John's wort had no effect on the metabolism of tolbutamide, which is commonly used as a probe substrate for CYP2C9 activity. See St John's wort | Antidiabetics, page 362.

Importance and management

Information seems to be limited to these reports, but a modest

St John's wort + 5-Aminolevulinic acid

An isolated case report describes a severe phototoxic reaction attributed to a synergistic effect of 5-aminolevulinic acid and St John's wort.

Clinical evidence

A 47-year-old woman who was taking St John's wort (*Hyperforce*, dose not stated), experienced a phototoxic reaction on skin areas exposed to light 6 hours after receiving 5-aminolevulinic acid 40 mg/kg. She developed a burning erythematous rash and severe swelling of the face, neck and hands. Treatment with oral corticosteroids resulted in complete resolution after skin desquamation.¹

Experimental evidence

An *in vitro* study using human cell lines found that the combination of 5-aminolevulinic acid and an extract of St John's wort (*Hyperforce*) increased light-induced toxicity by up to 15%.¹

Mechanism

It was suggested that there was a synergistic photosensitivity reaction between the two drugs.

Importance and management

This appears to be the only report of such an effect, but bear it in mind in the event of an unexpected adverse reaction to 5-aminolevulinic acid.

1. Lohrer DP, Klein SD, Steiner KA, Wahi H. Synergistic toxicity of delta-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX used for photodiagnosis and hypericin extract, a herbal antidepressant. *Br J Dermatol* (2001) 144, 901–22.

St John's wort + Anaesthetics, general

It has been predicted that St John's wort may prolong the effects of anaesthetics, which is supported by an isolated case. A case of profound hypotension during anaesthesia following the long-term use of St John's wort has also been reported. The American Society of Anesthesiologists recommends that all herbal medicines should be stopped two weeks prior to elective surgery.

Clinical evidence

Prolonged anaesthesia has been reported in a 21-year-old woman who had been taking St John's wort 1 g three times daily for 3 months before general anaesthetics were given for the surgical removal of an abscess. Anaesthesia was induced by intravenous fentanyl citrate 1 microgram/kg and propofol 3 mg/kg, and maintained throughout the procedure by sevoflurane and nitrous oxide using a facemask.¹

Another case report describes a healthy 23-year-old woman, who had been taking St John's wort on a daily basis for 6 months, who developed severe hypotension (BP 60/20 mmHg) during general anaesthesia, which responded poorly to ephedrine and phenylephrine (BP increased to 70/40 mmHg).²

Experimental evidence

No relevant data found.

Mechanism

It has been suggested that St John's wort may prolong anaesthesia,^{3–6} but there are no reports of this occurring. This appears to have been based on the possibility that St John's wort acts as an MAOI^{4,6,7} (although this has been disputed⁸), and the limited evidence that MAOIs may cause hepatic enzyme inhibition and potentiate the effects of barbiturates.^{9,10}

However, there is now increasing evidence that St John's wort induces hepatic enzymes, and might therefore increase the metab-

olism of barbiturates, which suggests that it could increase requirements for thiopental anaesthesia. The possible MAOI activity of St John's wort has led to the recommendation that the same considerations apply as for other MAOIs and general anaesthetics.^{6,7}

The authors of the second case report suggest that St John's wort might have caused adrenergic desensitisation with decreased responsiveness to the vasopressors.²

Importance and management

Not established. The evidence presented suggests that some caution may be warranted in patients using St John's wort if they are given general anaesthetics. Because of the limited information, the American Society of Anesthesiologists have recommended discontinuation of all herbal medicines 2 weeks before an elective anaesthetic^{6,7} and, if there is any doubt about the safety of a product, this may be a prudent precaution.⁴

1. Crowe S, McKering K. Delayed emergence and St. John's wort [case reports]. *Anesthesiology* (2002) 96, 1025–7.
2. Irefin S, Sprung J. A possible cause of cardiovascular collapse during anaesthesia: long-term use of St. John's wort. *J Clin Anesth* (2000) 12, 498–9.
3. Larkin M. Surgery patients at risk for herb-anaesthesia interactions. *Lancet* (1999) 354, 1352.
4. Cheng B, Hing CT, Chiu W. Herbal medicine and anaesthesia. *Hong Kong Med J* (2002) 8, 123–30.
5. Leak JA. Perioperative considerations in the management of the patient taking herbal medicines. *Can Opin Anaesthetol* (2000) 13, 521–5.
6. Lyons TR. Herbal medicines and possible anaesthesia interactions. *AAANA J* (2002) 70, 47–51.
7. Klepser TB, Klepser ME. Unsafe and potentially safe herbal therapies. *Am J Health-Syst Pharm* (1999) 56, 325–38.
8. Miller LG. Herbal medicinals. Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* (1998) 158, 2000–11.
9. Demiris EF, Sullivan TS, Luby ED. Barbiturate intoxication in a patient treated with a MAOI inhibitor. *Am J Psychiatry* (1962) 118, 941–2.
10. Buchel L, Levy J. Mechanisme des phénomènes de synergie du sommeil expérimental. II. Étude des associations ipronazade-typothésiques, chez le rat et le souris. *Arch Sci Physiol (Paris)* (1965) 19, 161–70.

St John's wort + Antidiabetics

St John's wort modestly decreases the AUC of gliclazide and rosiglitazone. Pioglitazone and repaglinide are similarly metabolised and may therefore be expected to interact similarly. St John's wort does not affect the metabolism of tolbutamide.

Clinical evidence

(a) Gliclazide

In a study in 21 healthy subjects, a 300-mg dose of a St John's wort preparation with a high hyperforin content (*LI 160, Lichwer Pharma*) was given 3 times daily for 15 days. On the last day of treatment, a single 80 mg dose of gliclazide was given, followed 30 minutes later by glucose 75 g. St John's wort reduced the maximum levels and AUC of gliclazide by 22% and 35%, respectively. The clearance was increased by 47%. No statistically significant changes were found in the AUC_{0–4} or blood levels of glucose or insulin.¹

(b) Rosiglitazone

A preliminary report of a pharmacokinetic study² states that St John's wort 900 mg daily decreased the AUC of a single dose of rosiglitazone by 26% and increased its clearance by 35%.

(c) Tolbutamide

In a study using tolbutamide as a probe drug for CYP2C9 activity, St John's wort 900 mg had no effect on the metabolism of a single dose of tolbutamide either after one day or after 2 weeks of use. The St John's wort product used was from *Sundown Herbs* and provided about 33 mg of hyperforin daily.³ Similarly, in another study, a St John's wort preparation with low hyperforin content (*Esbericum*) at a dose of 240 mg daily (which provided about 3.5 mg of hyperforin daily) had no effect on tolbutamide metabolism.⁴

St John's wort + Benzodiazepines



Long-term use of St John's wort decreases the plasma levels of alprazolam, midazolam and quazepam. St John's wort preparations taken as a single dose, or containing low-hyperforin levels, appear to have less of an effect.

Clinical evidence

(a) Alprazolam

In a study in 12 healthy subjects, St John's wort (*LI 160*, *Lichtwer Pharma*, 0.12 to 0.3% hypericin) 300 mg three times daily for 16 days with a single 2-mg dose of alprazolam on day 14. The AUC of alprazolam was halved by St John's wort and the clearance was increased by about twofold.¹

In another study, alprazolam 1 or 2 mg was given to 7 healthy subjects on the third day of a 3-day treatment period with St John's wort (*Solaray*; hypericin content standardised at 0.3%) 300 mg three times daily. The pharmacokinetics of alprazolam were unchanged by St John's wort, but the authors note that 3 days may have been an insufficient time for St John's wort to fully induce cytochrome P450 isoenzymes.² In another study, 16 healthy subjects were given St John's wort extract 120 mg (*Esbericum* capsules; corresponding to 0.5 mg total hypericins and 1.76 mg hyperforin) twice daily for 10 days. A single 1-mg dose of alprazolam was given on the day before treatment with St John's wort and on the last day of treatment. St John's wort extract at this low dosage and low hyperforin content had no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of alprazolam, when compared with 12 subjects given placebo.³

(b) Midazolam

An open-label study in 12 healthy subjects found that a single 900-mg dose of St John's wort had no significant effect on the pharmacokinetics of single doses of either oral midazolam 5 mg or intravenous midazolam 0.05 mg/kg, although there was a trend for increased oral clearance. However, St John's wort 300 mg three times daily for 14 or 15 days decreased the AUC and maximum plasma concentration of oral midazolam by about 50% and 40%, respectively. Intravenous midazolam was not significantly affected. Similar results were found in another six studies.⁴⁻⁹ In one of the studies, although no serious adverse events occurred, 3 subjects reported that the sedative effects of midazolam were less noticeable when St John's wort was taken at the same time.⁶

(c) Quazepam

In a placebo-controlled study, 13 healthy subjects were given St John's wort (*TruNature*; hypericin content standardised at 0.3%) 300 mg three times daily for 14 days with a single 15-mg dose of quazepam on day 14. St John's wort modestly decreased the AUC and maximum plasma levels of quazepam by 26% and 29%, respectively, but the pharmacodynamic effects of quazepam were not affected.¹⁰

Experimental evidence

No relevant data found.

Mechanism

Alprazolam, midazolam and quazepam are substrates of the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4. St John's wort appears to induce CYP3A4, thus increasing the metabolism of oral midazolam,^{5,6,11} alprazolam¹ and quazepam,¹⁰ and reducing the bioavailability of these benzodiazepines.

Hyperforin appears to be the main active constituent that induces CYP3A4, because high-hyperforin extracts have more of an inducing effect than low-hyperforin extracts.^{6,9}

Importance and management

Although not all the studies found an interaction between St John's wort and alprazolam or midazolam, those that did found a reduction in levels, which is in line with the known CYP3A4-inducing effects of St John's wort. The variable findings reported in the studies (some

found no interaction) could be due to the preparation of St John's wort used and the duration of treatment.¹⁰ Until more is known about the interacting constituents of St John's wort, and the amount necessary to provoke an interaction, it would seem prudent to monitor patients receiving alprazolam and oral midazolam concurrently for any signs of reduced efficacy. Single doses of intravenous midazolam do not appear to be significantly affected. Note that triazolam is also a substrate of CYP3A4 and is likely to be affected in the same way as alprazolam and midazolam.

The modest reduction in quazepam levels did not reduce its efficacy; however, it may be prudent to bear the potential for an interaction in mind should a patient taking St John's wort have a reduced response to quazepam.

Those benzodiazepines that undergo glucuronidation, such as lorazepam, oxazepam and temazepam, would not be expected to be affected by St John's wort, and may be useful alternatives.

- Markowitz JS, Donawick JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J-S, Charin XD. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* (2005) 293, 1500-4.
- Markowitz JS, DeVane CL, Boulton DW, Classen SW, Nalms Z, Risch SC. Effect of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *J Pharm Sci* (2000) 89, 133-9.
- Aralci C, Derrah F, Maurer A, Dieckhoff K, Bauer S, Henneke von Zepelin H-H, Fiedler M, Roesl J. No relevant interaction with alprazolam, caffeine, toltrazamide, and digoxin by treatment with a low hyperforin St John's wort extract. *Planta Med* (2005) 71, 351-7.
- Dresser GK, Schwarz LJ, Wilkinson GR, Kim RB. Coordinate induction of both cytochromes P-503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* (2003) 73, 41-50.
- Xie R, Tan L-H, Palasek EC, Hong C, Teitel-Pao M, Gredi T, Sharma A, Nickens DJ, Arakawa I, Kauli DW, Antal EJ. CYP3A and P-glycoprotein activity induction with St John's wort in healthy volunteers from 6 ethnic populations. *J Clin Pharmacol* (2005) 45, 352-6.
- Gutley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cai Y, Ang CYW. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* (2002) 72, 276-87.
- Gutley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cai Y, Ang CYW. Clinical assessment of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, *Panax ginseng*, and *Ginkgo biloba*. *Drugs Aging* (2003) 27, 323-39.
- Izai H, Kozagawa T, Tsuhama K, Murimoto T, Fuhima N, Nakano S, Ohashi K. The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration. *Br J Clin Pharmacol* (2008) 65, 701-7.
- Mueller SC, Majzel-Peszyńska J, Uehleke B, Klemmt S, Mundkowski RG, Mielkech W, Sievers H, Bauer S, Frank R, Kurdt G, Dreweilow B. The extent of induction of CYP3A by St John's wort varies among products and is limited to hyperforin dose. *Eur J Clin Pharmacol* (2006) 62, 29-36.
- Kawaguchi A, Ohmori M, Tsuruta K, Harada K, Miyamoto I, Yano R, Nakamura T, Misada M, Fujimori A. Drug interaction between St John's wort and quazepam. *Br J Clin Pharmacol* (2004) 58, 405-10.
- Wang Z, Garaci G, Hamilton MA, Huang S-M, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther* (2001) 70, 317-26.

St John's wort + Bupropion



Two cases describe symptoms indicative of serotonin syndrome when bupropion was taken with long-term St John's wort.

Clinical evidence

A 58-year-old woman who had been taking St John's wort 300 mg daily for several years and receiving HRT (estradiol and medroxyprogesterone) developed acute facial dystonia affecting the right side of her face, neck and right arm when she started taking bupropion 150 mg daily for 4 days. The episodic spasms were completely resolved after 5 months of treatment with oral chlorpheniramine, procyclidine, diazepam and carbamazepine.¹

A brief report describes the development of mania in one patient, which was associated with the concurrent use of St John's wort and bupropion.²

Experimental evidence

No relevant data found.

Mechanism

A pharmacodynamic interaction may occur between St John's wort and bupropion because they can both inhibit the reuptake of 5-hydroxytryptamine (serotonin). Serotonin syndrome has been seen

general guidelines¹⁵ for the use of liver enzyme inducers with hormonal contraceptives should be followed:

- Women taking **combined oral contraceptives** should use an ethinylestradiol dose of at least 50 micrograms daily. The dose may be increased further above 50 micrograms if breakthrough bleeding occurs. Omitting or reducing the pill-free interval has not been shown to reduce the risk of ovulation with liver enzyme inducers. Additional non-hormonal methods of contraception, such as condoms, should also be used by patients using combined hormonal contraceptives, both when taking the liver enzyme inducers and for at least 4 weeks after stopping the drug. Alternatives to all forms of combined hormonal contraceptives should be considered with long-term use of liver enzyme inducers.
- The **combined contraceptive patch** may be continued in the usual manner. Additional, non-hormonal methods of contraception, such as condoms, should also be used by patients using the combined contraceptive patch, both when taking the liver enzyme inducers and for at least 4 weeks after stopping the drug. Using more than one patch is not recommended.
- The **progestogen-only oral contraceptive** is not recommended for use with liver enzyme inducers. Alternative methods of contraception are advised.
- The **progestogen-only implant** may be continued with short courses of enzyme inducers. Additional non-hormonal methods of contraception, such as condoms, should also be used by patients using the progestogen-only implant, both when taking the liver enzyme inducers and for at least 4 weeks after stopping the drug. Alternatives to the progestogen-only implant should be considered with long-term use of liver enzyme inducers.
- The effectiveness of both **combined** and the **progestogen-only emergency hormonal contraceptive** will be reduced in women taking liver enzyme inducers. The FFPRHC Clinical Effectiveness Unit states that there appears to be no good evidence on how to manage the interaction between emergency hormonal contraception and enzyme inducers such as St John's wort, but current clinical practice is to increase the contraceptive dose by approximately 50%.¹³ The *British National Formulary* recommends giving a single 3-mg dose of **levonorgestrel**, although this is unlicensed.¹⁴ A copper intrauterine device (IUD) may also be used as an effective alternative.¹³ In the UK it is possible to buy the progestogen-only emergency hormonal contraception without a prescription; however, it has been advised that patients taking enzyme inducers should not be supplied the emergency hormonal contraceptive but should be referred to a doctor or family planning service.^{13,15} Given the potential consequences of an unwanted pregnancy, these seem sensible precautions.
- The **depot progestogen-only injection, copper and levonorgestrel-releasing IUDs** do not appear to be affected by enzyme-inducing drugs, such as St John's wort, and may be used as alternative contraceptive methods, particularly for women requiring hormonal contraception who are likely to be taking the enzyme inducer in the long term, as these are unaffected by liver enzyme inducers.

Although the considerable worldwide popularity of St John's wort is fairly recent, it is currently the most widely used antidepressant in Germany and has been used for very many years in both Germany and Austria. Yet, there seems to be no published evidence that oral contraceptive failure in those countries is more frequent than anywhere else. This would seem to confirm that contraceptive failure leading to pregnancy occurring as a result of this interaction is very uncommon, or perhaps that it has failed to be identified as a possible cause.

The anti-androgenic effects of ethinylestradiol/norethisterone, utilised in the treatment of hirsutism and acne, do not appear to be significantly affected by St John's wort. However, as this was a small study, it may be prudent to still monitor the effectiveness of the combined hormonal contraceptive for this indication until further evidence is available.

1. Pfunder A, Schliesser M, Geiser S, Heschke M, Bitzer J, Drewe J. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* (2003) 56, 683–90.
2. Hall SO, Wang Z, Hung S-M, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AG, Hilgerson JK, Miller M, Gorski JC. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* (2003) 74, 525–35.
3. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of St John's wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* (2005) 71, 402–9.
4. Fogle RH, Murphy PA, Westhoff CL, Stanczyk FZ. Does St John's Wort interfere with the estrogenic effect of oral contraceptive pills? *Contraception* (2005) 74, 245–8.
5. Swedish Medical Products Agency. St John's wort may influence other medication. Data on file, 2002.
6. Yue Q-Y, Bengali C, Gardin B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Letter* (2000) 335, 576–7.
7. Committee on Safety of Medicines. Personal communication, February 2002.
8. Bon S, Hartmann K, Kuhn M. Johanniskraut: Ein Enzyminduktor? *Schwabe Apothekenzeitung* (1999) 15, 535–6.
9. Schwarz UJ, Buschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol* (2003) 55, 112–13.
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Personal communication, March 2007.
11. Will Shaluh I, Bauer S, Kummer U, Reots I, Branstetter A. St John's wort extract (*St 117*) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. *Eur J Clin Pharmacol* (2009) 65, 287–94.
12. Committee on the Safety of Medicines (UK). Message from Professor A Breckenridge (Chairman of CSMD) and Fac. Smeat (in Health Care Professionals: Important interactions between St John's wort (*Hypericum perforatum*) preparations and prescribed medicines. February 2000 <http://www.adra.gov.uk/home/groups/commsto/documents/webstereferences/com019563.pdf> (accessed 26/11/2008).
13. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. FFPRHC Guidance: Drug interactions with hormonal contraception. April 2005 (<http://www.ffrhc.org.uk/admin/uploads/druginteractions/fini.pdf>) (accessed 27/11/2008).
14. British National Formulary, 5th ed. London: The British Medical Association and The Pharmaceutical Press; 2009, p. 448.
15. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Practice guidance on the supply of emergency hormonal contraception as a pharmacy medicine. September 2004 (<http://www.rpsgb.org/pdfs/ehcguid.pdf>) (accessed 27/11/2008).

St John's wort + Ibuprofen



St John's wort does not affect the pharmacokinetics of ibuprofen.

Clinical evidence

Eight healthy male subjects were given an oral dose of ibuprofen 400 mg before, and at the end of, a 21-day course of St John's wort 300 mg three times daily. The pharmacokinetics of ibuprofen were unaffected by St John's wort. The St John's wort extract was standardised to contain hypericin (probably 0.3%) and a minimum of 4% hyperforin.¹

Experimental evidence

No relevant data found.

Mechanism

As ibuprofen is a substrate for the cytochrome P450 isoenzymes CYP2C9 and CYP2C8, the authors of the study suggest that the lack of interaction is evidence that St John's wort has no significant effects on these isoenzymes.¹ Minor or no significant effects on pharmacokinetics have similarly been reported for rosiglitazone, a substrate for CYP2C8, and glimepiride and tolbutamide, both of which are substrates for CYP2C9. See St John's wort + Antidiabetics, page 362.

Importance and management

St John's wort does not appear to interact with ibuprofen and therefore no special precautions seem necessary on concurrent use.

1. Bell EC, Ravis WR, Lloyd KB, Stokes TJ. Effects of St John's wort supplementation on ibuprofen pharmacokinetics. *Ann Pharmacother* (2007) 41, 229–34.

St John's wort + Imatinib



St John's wort lowers serum imatinib levels.

St John's wort + NNRTIs



There is some evidence to suggest that St John's wort may decrease the levels of nevirapine. Delavirdine and efavirenz would be expected to be similarly affected.

Clinical evidence

Nevirapine levels, obtained by routine monitoring, were noted to be lower in 5 men who were also taking St John's wort. Based on a pharmacokinetic modelling analysis, it was estimated that St John's wort increased the oral clearance of nevirapine by about 35%.¹

Experimental evidence

No relevant data found.

Mechanism

This finding supports predictions based on the known metabolism of the NNRTIs delavirdine, efavirenz and nevirapine by the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, of which St John's wort is a known inducer.

Importance and management

The interaction between St John's wort and nevirapine confirms advice issued by the CSM in the UK,² that St John's wort may decrease blood levels of the NNRTIs with possible loss of HIV suppression. Therefore concurrent use should be avoided.

1. de Maar MMR, Heersmans RMW, Mathôt RAA, van Gorp ECM, Meenhorst PL, Mulder HW, Beijnen JH. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS* (2001) 15, 429-4.
2. Committee on the Safety of Medicines (UK). Message from Professor A Breckenridge (Chairman of CSM) and Fact Sheet for Health Care Professionals. Important interactions between St John's wort (*Hypericum perforatum*) preparations and prescribed medicines. February 2000. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comsai/documents/wahtstnscsm000619553.pdf> (accessed 26/11/2008).

St John's wort + Opioids



St John's wort reduces the plasma concentrations of methadone and withdrawal symptoms may occur.

Clinical evidence

In a study in 4 patients taking methadone, St John's wort (*Jarsin*) 900 mg daily for 14 to 47 days decreased methadone plasma concentration-to-dose ratios (indicating decreased methadone levels) by 19 to 60%. Two patients reported symptoms that suggested a withdrawal syndrome.¹

Experimental evidence

No relevant data found.

Mechanism

St John's wort is metabolised in the liver and induces the cytochrome P450 enzyme CYP3A4, and so could affect plasma levels of drugs metabolised in this way, such as methadone.¹

Importance and management

St John's wort appears to reduce the plasma levels of methadone causing withdrawal symptoms in some patients. Therefore, concurrent use should be avoided. It may be prudent to follow the same advice for other opioids² that are mainly metabolised by CYP3A4, such as buprenorphine, fentanyl and alfentanil.

1. Eke-Höchtl D, Opliger B, Powell-Golay K, Rammann P, Epp CB. Methadone maintenance treatment and St John's wort. *Pharmacopsychiatry* (2003) 36, 35-7.
2. Kumar NB, Allen K, Bel H. Perioperative herbal supplement use in cancer patients: potential implications and recommendations for pre-surgical screening. *Cancer Control* (2005) 12, 149-57.

St John's wort + Prednisone



St John's wort does not appear to affect the pharmacokinetics of prednisone.

Clinical evidence

Eight healthy male subjects were given a single oral dose of prednisone 20 mg before, and at the end of, a 28-day course of St John's wort 300 mg three times daily. The pharmacokinetics of prednisone, and its metabolite prednisolone, were not significantly affected by St John's wort. The St John's wort extract was standardised to contain hypericin 0.3% and a minimum of 4% hyperforin.¹

Experimental evidence

No relevant data found.

Mechanism

It was thought that St John's wort, a known inducer of the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, would increase the metabolism of prednisone and prednisolone and reduce their levels. While prednisone and prednisolone are substrates of CYP3A4, it is not a major metabolic pathway as they have been shown to be relatively unaffected by potent CYP3A4 inhibitors in healthy subjects.

Importance and management

St John's wort does not appear to induce the metabolism of a single dose of prednisone, or its metabolite prednisolone, in healthy male subjects; however, further study is needed to clarify significance of this in patients receiving long-term prednisone.

1. Bell EC, Davis WR, Chan HM, Lin YJ. Lack of pharmacokinetic interaction between St. John's wort and prednisone. *Ann Pharmacother* (2007) 41, 1819-24.

St John's wort + Procainamide



The interaction between St John's wort and procainamide is based on experimental evidence only.

Clinical evidence

No interactions found.

Experimental evidence

In a study in mice, a single dose of St John's wort extract significantly raised the bioavailability of procainamide 100 mg/kg for a period of up to 4 hours. A trend towards an increase in procainamide levels was seen in the mice given St John's wort for 2 weeks, with the procainamide dose given the day after St John's wort was stopped; however, this was not statistically significant. Other pharmacokinetic parameters remained unaffected by both single-dose and long-term use of St John's wort.¹

Mechanism

Not understood.

Importance and management

The evidence for any significant effect of St John's wort on the pharmacokinetics of procainamide is extremely limited and, although the bioavailability of procainamide may have been raised slightly in mice, its metabolism was unchanged. The clinical significance of this in humans is unknown and further study is needed.

St John's wort also does not interfere with laboratory assays for procainamide, see St John's wort + Laboratory tests, page 372.

1. Dasgupta A, Hevanetz M, Olsen M, Wells A, Actor JK. Drug-herb interaction: Effect of St John's wort on bioavailability and metabolism of procainamide in mice. *Arch Pathol Lab Med* (2007) 131, 1994-8.



A növényi vagy egyéb táplálékkiegészítők és a gyógyszerek kölcsönhatásaira vonatkozó további információk forrásai

| Szervezet vagy adatbázis | Weblap | Megjegyzések |
|---|---|---|
| ePocrates Online Premium* | http://www.epocrates.com | Természetgyógyászati adatbázis |
| HerbMed: az Alternative Medicine Foundation adabázisa | http://www.herbmed.org | Közvetlenül kapcsolódik a PubMed adaatbázishoz |
| Medscape:* gyógyszer-interakciók ellenőrzése | http://www.Medscape.com/druginfo/druginterchecker | Az adatbázisban kereshetők a vényre felírt és a vény nélkül kapható gyógyszerek, valamint a táplálékkiegészítők interakciói |
| Medwatch: az FDA biztonságossági információs és mellékhatás-bejelentő programja | http://www.fda.gov/medwatch | Online nyomtatvány, amelyen bejelenthetők a feltételezett gyógyszer-táplálékkiegészítő interakciók |
| NCCAM | http://www.nccam.nih.goc | Az NIH által támogatott központ, amely jól hasznosítható információkkal rendelkezik a természetgyógyászatban használt szerektől |
| Natural Medicines Comprehensive Database* | http://www.naturaldatabase.com | Teljességre törekvő és friss adatbázis, benne a gyógyszerek és a táplálék-kiegészítők interakciójára vonatkozó programmal |
| Natural standard | http://www.naturalstandard.com | Alapos monográfiák, köztük a gyógyszerek és a táplálék-kiegészítők interakciójára vonatkozóak is |
| Tatro, DS. Drug Interaction Facts. St. Louis, M,o.: Facts and Comparisons, 2006 | http://www.factsandcomparisons.com | Hasznos tankönyv a gyógyszerek, valamint a gyógyszerek és táplálék-kiegészítők interakcióiról |

FDA: Az Egyesült Államok élelmiszer- és gyógyszer-felügyeleti hatósága; NCCAM: National Center for Compemetary and Alternative Medicine; NIH: National Institutes of Health (Egyesült Államok)

* Csak előfizetők számára

- A **gyógynövény – gyógyszer kölcsönhatásokból** adódó terápiás gondok megelőzése naprakész farmakológiai és fitoterápiás ismereteket igényel
- Ennek alapján a veszélyesebb kölcsönhatások megelőzhetők
- A szűk terápiás tartományú gyógyszerek különös figyelmet érdemelnek
- Bizonyos betegségek, állapotok szintén indokolják a gondos mérlegelést

A kölcsönhatások kezelésének nehézségei

- **A veszély megítélése**

- az interakció súlyossága alapján
- az interakció bizonyítottsága alapján

- **Az intézkedés szükségességének megítélése**

- !!** életet veszélyeztető következmény, a gyógynövény készítmény egyidejű alkalmazását feltétlenül elkerülni szükséges az alkalmazott gyógyszer mellett
- !** a gyógynövény készítmény egyidejű alkalmazása szignifikáns veszélyt jelenthet, szükséges a dózis beállítása, illetve a szigorú monitorozás
- !?** a rendelkezésre álló adatok alapján interakció veszély tételezhető fel, de ezek minősége alapján határozott állásfoglalás nem lehetséges
- ??** az interakció potenciális lehetőségéről a felhasználót tájékoztatni szükséges, a monitorozás szükségességének javaslata
- ~** nincs interakció, illetve az klinikailag nem bizonyított



A gyógyszerek és gyógynövény készítmények közötti kölcsönhatások klinikai relevanciáját befolyásoló tényezők

- **A készítmény előállításának technológiája – a kölcsönhatásért felelős komponens mennyisége**
- **Az alkalmazott dózis**
- **A beviteli mód**
- **Az alkalmazás időtartam**
- **A gyógyszer és gyógynövény készítmény farmakológiai tulajdonsága**
- **Társbetegségek**
- **További gyógyszerek**
- **Máj- és vesefunkció**
- **Életkor, nem, genetika (egyéb a beteggel kapcsolatos kockázatot befolyásoló tényező)**

Különösen veszélyeztetett állapotok: ellenjavallatok, gyógyszerkölcsonhatások I.

- **Patológiás állapotok (krónikus betegek)**
 - Antikoaguláns terápia (Warfarin, stb.)
Hypericum perforatum, Ginkgo biloba, Allium sativum, Panax ginseng, Eleutherococcus senticosus, stb.
 - Kardiovaszkuláris terápia alkalmazása (Verapamil, Statinok, Digoxin)
Hypericum perforatum, Panax ginseng
 - Pszichiátriai kórképek terápia (Benzodiazepinek, SSRI, Triciklusos antidepresszánsok, MAO inhibitorok)
Hypericum perforatum, Panax ginseng, Ginkgo biloba
 - Diabetes terápia
Panax ginseng, Plantago ovata
 - HIV terápia
Hypericum perforatum, Silybum marianum, Ginkgo biloba, Echinacea spp.
 - Rosszindulatú daganatokban szenvedők
 - Csökkent vese és / vagy májfunkció
 - Metabolikus vagy endokrin kórképek (zsírmáj, elhízás, hipotireózis)
 - Hashajtókat rendszeresen szedő betegek (*Plantago spp.*)

Különösen veszélyeztetett állapotok: ellenjavallatok, gyógyszerkölcsonhatások II.

- ❖ Polifarmacia (≥ 3 készítmény szedése): fokozott farmakodinámiás és / vagy metabolikus interferencia fokozódása
- ❖ Perioperatív időszak: *Allium sativum*, *Ginkgo biloba*
- ❖ Fogyókúrák
- ❖ Terhesség és szoptatás
- ❖ Gyermek (< 5 év) (Csökkent metabolikus kapacitás)
- ❖ Öregedő szervezet (Csökkent metabolikus kapacitás)

Kölcsönhatások a növényi vagy egyéb táplálékkiegészítők és gyógyszerek között I.

| Növényi vagy egyéb táplálékkiegészítő | Gyógyszer | Megjegyzés | Ajánlás* |
|--|--------------------|---|--|
| Orális alvadásgátló szert szedő betegek | | | |
| Tőzegáfonya (-lé) | Warfarin | Kölcsönhatás lehetséges. Hét közlemény az INR növekedéséről számolt be, bár egy klinikai vizsgálatban nem mutatkozott interakció | Ha az INR nő, feltételezzük az interakciót |
| Halolaj | Warfarin | Kölcsönhatás lehetséges. Több esettanulmány szerint emelkedett az INR, bár egy klinikai vizsgálatban a halolaj nem befolyásolta az alvadásgátló hatását | Ha az INR nő, feltételezzük az interakciót |
| Fokhagyma | Warfarin | A kölcsönhatás valószínűtlen. Egy klinikai vizsgálatban a fokhagymát viszonylag veszélytelennek találták; nem volt jelentős az orálisan warfarinnal kezelt, szorosan ellenőrzött betegek vérzéseinek kockázata. Egy áttekintés szerint egytlen esettanulmányban sem találtak interakciót a fokhagyma és a warfarin között | Véraláfutás vagy vérzés esetén akkor is feltételezzünk interakciót, ha az INR értéke megfelelő |
| Ginkgo | Warfarin | Kölcsönhatás lehetséges, bár a kontrollált klinikai vizsgálatokban a ginkgo nem befolyásolta a warfarinnak sem a farmakokinetikáját, sem a farmakodinamikáját | A szakértők óvatosságra intenek, noha az eddigi kutatások ezt nem indokolják |
| Ginkgo | Acetil-szalicilsav | Kölcsönhatás lehetséges. Négy esettanulmányban spontán vérzésről számoltak be | Spontán vérzés esetén feltételezzük az interakciót |
| Ginszeng | Warfarin | Kölcsönhatás lehetséges. A vizsgálatok eredményei ellentmondásosak. Az amerikai ginszeng (Panax quinquefolius) csökkentte a warfarin vérkoncentrációját. Az ázsiai ginszeng (Panax ginseng) nem befolyásolta a warfarin farmakokinetikáját és farmakodinamikáját | Ha lehet, kerüljük a szerek együttes alkalmazását |
| Orbánkfű | Warfarin | Kölcsönhatás feltételezhető. Esettanulmányokban és 12 egészséges önkéntes esetében csökkent az INR | Ellenőrizzük a warfarin hatását, ha a beteg orbánkfűvet kezd fogyasztani vagy megszakítja az orbánkfű fogyasztását |
| E-vitamin (>400 NE/nap) | Warfarin | Kölcsönhatás feltételezhető. Egy esetben az INR nőtt (ismételt alkalmazás során is). Egy klinikai vizsgálat nem mutatott ki interakciót | Ellenőrizzük a warfarin hatását, ha a beteg E-vitamint is szed |

Kölcsönhatások a növényi vagy egyéb táplálékkiegészítők és gyógyszerek között II.

| Növényi vagy egyéb táplálékkiegészítő | Gyógyszer | Megjegyzés | Ajánlás* |
|--|-----------|---|--|
| Kardiovaszkuláris gyógyszereket szedő betegek | | | |
| Ginszeng, szibériai (Eleutherococcus senticosus) | Digoxin | Lehetséges a digoxinszint klinikai jelek nélküli emelkedése (esettanulmány) | Ellenőrizzük a digoxin szintjét, ha a beteg szibériai ginszenget kezd fogyasztani, vagy megszakítja annak fogyasztását |
| Orbánkfű | Digoxin | Feltételezhető a digoxinszint klinikai jelek nélküli csökkenése (kontrollált vizsgálat szerint) | Ellenőrizzük a digoxin szintjét, ha a beteg orbánkfűvet kezd fogyasztani, vagy megszakítja annak fogyasztását |
| | Verapamil | Kölcsönhatás feltételezhető: a verapamil biológiai hozzáférhetősége nyolc egészséges önkéntes esetében csökkent | Ha csökken a hatás, emeljük a verapamil adagját |
| | Sztatinok | Kölcsönhatás feltételezhető. Egy klinikai vizsgálatban csökkent a sztatin szérumszintje | Ellenőrizzük a lipidek szérumszintjét, ha a beteg orbánkfűvet kezd fogyasztani |

Kölcsönhatások a növényi vagy egyéb táplálékkiegészítők és gyógyszerek között III.

| Növényi vagy egyéb táplálékkiegészítő | Gyógyszer | Megjegyzés | Ajánlás* |
|--|---------------------------------------|--|---|
| Pszichiátriai gyógyszereket szedő betegek | | | |
| Ginkgo | Atipusos anti-depresszívum (trazodon) | Kölcsönhatás lehetséges. Egy esettanulmányban kómáról számoltak be | Kísérjük figyelemmel az érzelmi állapot és/vagy a viselkedés változását, ha a beteg ginkgót kezd fogyasztani, vagy megszakítja annak fogyasztását |
| Ginszeng | Monoamin-oxidáz-gátlók | Kölcsönhatás lehetséges. Két esettanulmányban álmoságról vagy szerotonin-szindrómáról számoltak be | Ha lehet, kerüljük a szerek együttes adását |
| Orbánfű | SSRI | Kölcsönhatás feltételezhető. Az esettanulmányok álmoságról vagy szerotonin-szindrómáról számoltak be | Fokozatosan csökkentjük az orbánfű adagját, ha a beteg SSRI-t kezd szedni |
| | Benzodiazepinek | Kölcsönhatás feltételezhető. A farmakokinetikai vizsgálatok szerint a benzodiazepinek szérumszintje (klinikai jelek nélkül) 25-50 %-kal csökken | Ha szükséges, emeljük a benzodiazepin adagját |
| | Triciklikus-antidepresszívumok | Kölcsönhatás lehetséges. Egy vizsgálatban, amelyben 12 depressziós beteg vett részt, csökkent az amitriptylin szérumszintje, bár klinikai hatás nem volt | |

A gyógyszerek hármaskövetelményrendszere



Az európai gyakorlatban a fitoterápia ma már nem egyszerűen növényi alapú termékekkel történő preventív kezelést, vagy gyógyítást jelenti, hanem a megfelelő terápiás és gyógyszerészeti minőségű készítmény használatát a fenti célokra.

A hatásosság, biztonság, állandó anyagi minőség hármaskövetelményrendszere a gyógyszer felhasználó fogyasztó védelme. **Minden pillérére egyformán ügyelni kell.**

„Hármaskövetelményrendszer ————— háromismeretlenes egyenlet.”

(Hefendehl és Lander)

[Ha az egyik ismeretlent kifejezzük a másik kettő segítségével, azzal még nem oldottuk meg az egyenletet, sőt a megoldáshoz sem jutottunk közelebb.]

Mit tehet a tudományos tényeken nyugvó medicina elveit valló szakember ?

- **Meg kell ismernie a racionális fitoterápia lehetőségeit és korlátait**
- **Tapasztalatával hozzá kell járulnia a mellékhatások, interakciók adatbázisának összeállításához**
- **Az anamnézis felvételekor tisztázni szükséges, hogy részesül-e a beteg fitoterápiában, alkalmaz-e egyéb gyógynövény termékeket, étrendkiegészítőket, különösen ha terápiás problémák jelentkeznek. (Statisztikai adatok szerint ezt az anamnesztikus tényt a betegek legalább 70 – 85 %-a elhallgatja !)**
- **Tartózkodnia kell a felesleges riogatástól, a potenciális veszélyek túlértékelésétől és azok lebecsülésétől a felhasználói bizalom és együttműködés érdekében.**

Adható-e egyszerű **igen** vagy **nem** válasz a gyógyszerek és gyógynövény készítmények együttes alkalmazására ?

A válaszadást megkönnyítő **sarokkövek** lehetnek:

- Különös óvatosság a szűk terápiás indexű, illetve azon gyógyszerek esetében, ahol különösen fontos a megfelelő plazmaszint biztosítása.
(antikoagulánsok, antidiabetikumok, antiepileptikumok, vérnyomáscsökkentők, digitalis glikozidok, immunszuppresszánsok, antimikrobás szerek, citosztatikumok)
- A kérdéses gyógyszer farmakológiájának áttekintése. Annak mérlegelése, hogy milyen következménye lehet, ha a növényi hatóanyag ugyanazon a receptoron hat, nem elfelejtve, hogy számos gyógyszer több mint egy receptoron is hat.
- A csökkent metabolikus kapacitású (csökkent vese- és / vagy májfunkció) állapot mérlegelése (időskor).