

## Interakcje leków roślinnych stosowanych w chorobach układu pokarmowego

J. PYRZANOWSKA<sup>1,2</sup>, A. PIECHAL<sup>1</sup>, K. BLECHARZ-KLIN<sup>1</sup>, E. WIDY-TYSZKIEWICZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej,  
Akademia Medyczna  
ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa

<sup>2</sup>Katedra Biologii i Medycyny, Zakład Biologii  
Akademia Wychowania Fizycznego  
ul. Marymoncka 34, 00-968 Warszawa

### Streszczenie

Leki roślinne są powszechnie stosowane w terapii schorzeń przewodu pokarmowego. Z powodu częstego ich przyjmowania i łączenia z lekami syntetycznymi występują istotne pod względem klinicznym interakcje lekowe. W artykule przedstawiono najpopularniejsze rośliny lecznicze stosowane w leczeniu dolegliwości przewodu pokarmowego i omówiono interakcje na podstawie wyników doświadczeń przedklinicznych oraz badań klinicznych.

### WSTĘP

Interakcje leków, czyli zmiany końcowego wyniku działania niektórych z kilku jednocześnie stosowanych i oddziałujących na siebie leków, stanowią istotny problem w praktyce lekarskiej. Wraz ze wzrostem liczby leków dostępnych bez recepty, tendencją pacjentów do samoleczenia, konsultacjami u wielu specjalistów, a w efekcie niekontrolowanej polipragmazji zwiększa się ryzyko wystąpienia niepożądanych interakcji lekowych. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia interakcji lekowych mogą być ciężkie schorzenia wątroby lub nerek, wiek dziecięcy lub podeszły i antykoncepcja hormonalna.

Produkty pochodzenia roślinnego są powszechnie stosowane w schorzeniach przewodu pokarmowego i często podaje się je łącznie z syntetycznymi lekami stosowanymi z innych wskazań. Rezultaty interakcji mogą dotyczyć wyłącznie przewodu pokarmowego, ale stwierdza się także ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Interakcje pomiędzy roślinami leczniczymi a lekami syntetycznymi mogą spowodować istotne działania farmakologiczne zarówno korzystne, jak i niekorzystne, z utratą działania lub efektem toksycznym włącznie [1]. W wypadku jednoczesnego stosowania do 4-5 leków liczba interakcji wzrasta proporcjonalnie do liczby użytych leków, a powyżej pięciu przybiera charakter nieproporcjonalny [2].

Preparaty pochodzenia roślinnego stosowane są w różnorodnych schorzeniach przewodu pokarmowego, m.in. przy utracie łaknienia, nudnościach, wymiotach, dyspepsji, chorobie wrzodowej, chorobach wątroby i dróg żółciowych, w zespole jelita drażliwego, stanach zapalnych jamy ustnej, żołądka i jelit, stanach skurczowych przewodu pokarmowego oraz w zaparciach i biegunkach (Tabela 1).

Tabela 1

Zastosowanie roślin leczniczych w terapii schorzeń przewodu pokarmowego [3, 4].

Ważniejsze leki roślinne stosowane w schorzeniach przewodu pokarmowego	
stan kliniczny	stosowane rośliny lecznicze
utrata łaknienia	biedrzyca anyż ( <i>Pimpinella anisum</i> ), bylica piołun ( <i>Artemisia absinthium</i> ), cykorja podróżnik ( <i>Cichorium intibus</i> ), imbir lekarski ( <i>Zingiber officinale</i> ), jałowiec pospolity ( <i>Juniperus communis</i> ), kolendra siewna ( <i>Coriandrum sativum</i> ), kozieradka pospolita ( <i>Trigonella foenum-graecum</i> ), krwawnik pospolity ( <i>Achillea millefolium</i> ), litwor arcydzięgiel ( <i>Archangelica officinalis</i> ), mniszek lekarski ( <i>Taraxacum officinale</i> ), ostryż długi ( <i>Curcuma longa</i> ), rozmaryn lekarski ( <i>Rosmarinus officinalis</i> ), szalwia lekarska ( <i>Salvia officinalis</i> )
nudności i wymioty objawy dyspeptyczne	imbir lekarski ( <i>Zingiber officinale</i> ) biedrzyca anyż ( <i>Pimpinella anisum</i> ), cykorja podróżnik ( <i>Cichorium intibus</i> ), imbir lekarski ( <i>Zingiber officinalis</i> ), jałowiec pospolity ( <i>Juniperus communis</i> ), kolendra siewna ( <i>Coriandrum sativum</i> ), koper włoski ( <i>Foeniculum vulgare</i> ), krwawnik pospolity ( <i>Achillea millefolium</i> ), litwor arcydzięgiel ( <i>Archangelica officinalis</i> ), mięta pieprzowa ( <i>Mentha piperita</i> ), mniszek lekarski ( <i>Taraxacum officinale</i> ), orcza boldo ( <i>Peumus boldus</i> ), ostropest plamisty ( <i>Sylibum marianum</i> ), rozmaryn lekarski ( <i>Rosmarinus officinalis</i> )
stany zapalne jamy ustnej	mięta pieprzowa ( <i>Mentha piperita</i> ), rzepik pospolity ( <i>Agrimonia eupatoria</i> ), rumianek pospolity ( <i>Matricaria chamomilla</i> ), szalwia lekarska ( <i>Salvia officinalis</i> )
wrzody trawienne żołądka i dwunastnicy	lukrecja gładka ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> )
zapalenie żołądka	lukrecja gładka ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> )
schorzenia wątroby i dróg żółciowych	bylica piołun ( <i>Artemisia absinthium</i> ), krwawnik pospolity ( <i>Achillea millefolium</i> ), lukrecja gładka ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> ), mięta pieprzowa ( <i>Mentha piperita</i> ), mniszek lekarski ( <i>Taraxacum officinale</i> ), ostropest plamisty ( <i>Sylibum marianum</i> ), pokrzyk wilcza jagoda ( <i>Atropa belladonna</i> )
stany skurczowe w obrębie przewodu pokarmowego	ostryż długi ( <i>Curcuma longa</i> ), pokrzyk wilcza jagoda ( <i>Atropa belladonna</i> ), rumianek pospolity ( <i>Matricaria chamomilla</i> )
zespół jelita drażliwego	babka jajowata ( <i>Plantago ovata</i> ), lukrecja gładka ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> ), mięta pieprzowa ( <i>Mentha piperita</i> ), rumianek pospolity ( <i>Matricaria chamomilla</i> )
zaparcie	aloes zwyczajny ( <i>Aloe vera</i> ), babka jajowata ( <i>Plantago ovata</i> ), kruszyna pospolita ( <i>Rhamnus frangula</i> ), powidlnik indyjski ( <i>Tamarindus indica</i> ), rzewień dłoniasty ( <i>Rheum palmatum</i> ), strączyniec ostroliśny ( <i>Cassia senna</i> )
biegunka	babka jajowata ( <i>Plantago ovata</i> ), borówka czernica ( <i>Vaccinium myrtillus</i> ), dąb szypułkowy ( <i>Quercus robur</i> ), jeżyna krzewiasta ( <i>Rubus fruticosus</i> ), pięciornik kurze ziele ( <i>Potentilla erecta</i> ), przywrotnik pospolity ( <i>Alchemilla vulgaris</i> ), rzepik pospolity ( <i>Agrimonia eupatoria</i> )
żyłaki odbytu	babka jajowata ( <i>Plantago ovata</i> ), kasztanowiec pospolity ( <i>Aesculus hippocastani</i> )

## INTERAKCJE

Wzajemne oddziaływanie leków może zachodzić na różnych etapach procesów farmakologicznych. Interakcje farmakokinetyczne obejmują wpływ leku na wchłanianie, wiązanie z białkami, transport błonowy, dystrybucję, metabolizm oraz wydalanie drugiego leku. Wpływ na farmakodynamikę obejmuje zmianę czasu, mocy i zakresu działania jednego leku pod wpływem drugiego, podanego jednocześnie [2].

### 1. INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE

#### Wchłanianie

W wypadku terapii schorzeń przewodu pokarmowego można przyjąć, że produkty pochodzenia roślinnego wpływają na szybkość pasażu jelitowego i absorpcję w obrębie jelita, co powoduje zmiany farmakokinetyki leków przyjmowanych doustnie [3]. Większość interakcji z lekiem roślinnym polega na hamowaniu absorpcji leków, chociaż może wystąpić spotęgowanie wchłaniania. Rośliny lecznicze mogą zmniejszać wchłanianie poprzez tworzenie kompleksów w roztworach wodnych, na przykład z metalami (m.in. wapniem), garbnikami i związkami polifenolowymi.

Aktywność glikoproteiny P ma znaczny wpływ na poziom leków w surowicy w wyniku blokowania lub ułatwienia transportu przez błonę komórkową [1]. Kurkumina, sylimaryna i inne składniki roślin leczniczych mogą z kolei wpływać na aktywność glikoproteiny P [5].

Leki zmieniające perystaltykę jelit mogą opóźnić lub zmniejszać wchłanianie innej substancji. Opóźnienie wchłaniania nie wpływa na stopień absorpcji leku (powierzchnia pola pod krzywą – AUC – nie zmienia się), wydłuża się natomiast czas osiągnięcia stężenia terapeutycznego. Zmniejszenie wchłaniania może doprowadzić do sytuacji, w której nie zostają osiągnięte stężenia terapeutyczne, bez zmiany czasu wchłaniania leku [6].

Leki przeczyszczające nasilają opróżnianie żołądkowe i pasaż jelitowy, co powoduje zmniejszenie absorpcji innych jednocześnie stosowanych leków [6].

#### Dystrybucja

Nie przedstawiono dotychczas badań klinicznych wskazujących na możliwość wypierania innych leków przez składniki aktywne roślin leczniczych z połączeń z białkami, co prowadziłoby do wzrostu poziomu stężenia leku w surowicy i nasilenia efektu jego działania. Im wyższy stopień wiązania z białkami i im mniejsza rozpiętość terapeutyczna leku, tym większe staje się znaczenie tego typu interakcji. Do leków silnie wiążących się z białkami należą warfaryna i kwas acetylosalicylowy, co sprawia, że są one podatne na ten rodzaj interakcji. Nawet niewielkie wahania stężenia tych leków w osoczu mają poważne konsekwencje kliniczne [6]. Warfaryna wiąże się z białkami w 97%, a wyparcie zaledwie 3% leku z tych połączeń zwiększa dwukrotnie moc jego działania [2].

## Metabolizm

Wpływ na metabolizm stanowi ważny mechanizm interakcji między roślinami leczniczymi a innymi lekami. Przemiana leków, sekwencyjnie podzielona na procesy I i II fazy, dokonuje się przy udziale wielu różnych enzymów.

Faza I obejmuje oksydację, redukcję, hydrolizę i uwodnienie z utworzeniem grup funkcjonalnych, takich jak hydroksylowa czy karboksylowa, co zwiększa polarność metabolitu w stosunku do cząsteczki macierzystej. Do enzymów I fazy należą cytochromy P450 (CYP) [7]. Ponad połowa leków jest metabolizowana przez CYP3A4, około 25% przez CYP2D6 [6] oraz przez CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8/9/19, CYP2E1, CYP3A5 i CYP4A [7]. Genetyczny polimorfizm enzymów CYP prowadzi do nieprzewidywalnej, osobniczej reakcji na lek, wynikającej z różnego poziomu metabolizmu leku u poszczególnych osób. Aktywność enzymów zmienia się też z wiekiem, sposobem żywienia, przebytymi schorzeniami wątroby i wpływem hormonów [6].

Interakcje, za które odpowiadają enzymy CYP, są spowodowane hamowaniem aktywności albo indukacją izoenzymu. Hamowanie aktywności często powoduje interakcje zagrażające życiu [6]. Zindukowane enzymy CYP metabolizują szybciej poszczególne substancje aktywne. Jeśli pacjent przyjmie lek metabolizowany przez te same enzymy, przyspieszy się rozkład substancji. Możliwa jest także sytuacja przeciwna – hamowanie aktywności enzymu spowoduje wzrost stężenia innego leku, aż do osiągnięcia przez niego stężeń toksycznych [1]. Niektóre rośliny lecznicze, na przykład dziurawiec zwyczajny, zwiększają aktywność cytochromu P450, czego skutkiem jest wzmożony metabolizm innych substancji rozkładanych przy współdziałaniu izoenzymów cytochromu P450 [3]. Składniki wielu roślin, takie jak flawonoidy, kumaryny, furanokumaryny i antrachinony mogą mieć wpływ na aktywność enzymów CYP [8].

W II fazie przemian dochodzi do sulfonowania, metylowania, acetylacji, przyłączenia glutationu, kwasów tłuszczowych i glukuronizacji (z udziałem enzymów transferaz – UGT). W organizmie człowieka występuje 16 izoform enzymu UGT (grupy 1A lub 2B) [7]. Sądzi się, że glukuronizacja jest najistotniejszym sposobem eliminacji sylibininy (*Silibum marianum*), jednak izoforma enzymu UGT katalizującego przemianę nie została jeszcze określona [7].

## Eliminacja nerkowa

Zmiany procesów eliminacji wpływają na poziom leku w surowicy. Moczopędne leki roślinne działają słabiej w porównaniu z furosemidem i w praktyce klinicznej nie zmieniają w sposób istotny stężenia leków. Większość leków roślinnych nie wpływa znacząco na pH moczu [1].

## 2. INTERAKCJE FARMAKODYNAMICZNE

Wśród interakcji farmakodynamicznych wymienić należy interakcje receptorne, enzymatyczne i czynnościowe wyrażające się albo działaniem addytywnym i synergizmem, albo antagonizmem [1].

Tabela 2

Interakcje wybranych leków roślinnych stosowanych w schorzeniach przewodu pokarmowego.

Leki roślinne stosowane w schorzeniach przewodu pokarmowego wchodzące w interakcje		
nazwa rośliny	leki wchodzące w interakcje	efekt interakcji
aloes zwyczajny ( <i>Aloe vera</i> )	insulina	hipoglikemia
	doustne leki hipoglikemizujące	hiperglikemia z następczą hipoglikemią
	leki antyarytmiczne	hipokaliemia
	glikozydy naparstnicy	zwiększenie efektu działania glikozydów
	glikokortykosteroidy	
	lukrecja gładka	hipokaliemia
	tiazydy	
babka jajowata ( <i>Plantago ovata</i> )	witaminy C i E	zwiększenie wchłaniania witamin [9]
	lit	obniżenie stężenia leku w krwi
	insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe	hipoglikemia [10]
	wapń	zmniejszenie absorpcji wapnia
	leki wchłaniane z przewodu pokarmowego	zmniejszenie absorpcji leków wchłanianych z przewodu pokarmowego
	karbamazepina	zmniejszenie absorpcji karbamazepiny
	L-dopa, karbidopa	zwiększenie AUC L-dopa podawanego łącznie z babką jajowatą [11] <i>Plantago ovata</i> wraz z karbidopą wydłuża czas półtrwania L-dopa w osoczu i zmniejsza jego wartość $C_{max}$ [12]
borówka czarna ( <i>Vaccinium myrtillus</i> )	salicylany warfaryna	wydłużenie czasu protrombinowego
cykoria podróżnik ( <i>Cichorium intibus</i> )	insulina doustne leki hipoglikemizujące	zmniejszenie wchłaniania glukozy w jelicie [13]
imbir lekarski ( <i>Zingiber officinalis</i> )	salicylany	przekroczenie dobowych dawek imbiru (4 g) jako silnego inhibitora syntetazy tromboksanu i agonisty prostacyklin zaburza krzepnięcie i może prowadzić do krwawień [14]
	warfaryna	krwawienia z nosa [15]
	fenpropumon	działanie hipoglikemizujące [16]
	leki hipoglikemizujące: insulina, metformina	
koper włoski ( <i>Foeniculum vulgare</i> )	żelazo	zmniejszenie wchłaniania [3]
	inhibitory konwertazy angiotensyny	hamowanie kaszlu

kozieradka pospolita ( <i>Trigonella foenum-graecum</i> )	orcza boldo ( <i>Peumus boldus</i> )	zwiększenie INR orcza boldo i kozieradka pospolita zawierają kumaryny o słabym działaniu, ale gdy rośliny są nieprawidłowo przechowywane, kumaryny mogą podlegać transformacji bakteryjnej i wtedy ich działanie może być silniejsze [14]
	indometacyna	osłabienie działania [17]
	doustne leki hipoglikemizujące	addytywny efekt hipoglikemizujący [16]
kruszyna pospolita ( <i>Rhamnus frangula</i> )	leki antyarytmiczne	przewlekłe stosowanie prowadzi do zaburzeń elektrolitowych – hipokaliemii, która może potęgować zaburzenia rytmu serca
	glikozydy naparstnicy	hipokaliemia nasila efekt działania i toksyczność glikozydów
	inne leki powodujące hipokaliemię – tiazidy, glikokortykosteroidy	nasilenie zaburzeń elektrolitowych
	lukrecja gładka	nasilenie hipokaliemii
lukrecja gładka ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> )	prednizolon	wzrost stężenia prednizolonu [19] zwiększenie retencji wody i elektrolitów hipokaliemia [20]
	estrogeny	nasilenie działań niepożądanych [21]
	leki będące substratami izoenzymu CYP3A4	zmiana metabolizmu i/lub efektywności leków, które są substratami izoenzymu CYP3A4 [22, 23, 24]
	paracetamol	nasilenie metabolizmu [25]
	warfaryna	zwiększone ryzyko krwawienia [26]
	Aloe vera	nasilenie utraty potasu
	leki antyarytmiczne	z powodu hipokaliemii rośnie ryzyko poważnych komorowych zaburzeń rytmu
	glikozydy naparstnicy	wskutek hipokaliemii wzrasta toksyczność leku
	diuretyki pętlowe	addytywne działanie hipokaliemiczne
	tiazidy	
mięta pieprzowa ( <i>Mentha piperita</i> )	żelazo	zmniejszenie absorpcji żelaza niehemowego [27, 28]
	steroidy płciowe	zmniejszenie stężenia testosteronu i zwiększenie FSH i LH [29]
	nifedypina	wzrost biodostępności i efektów farmakologicznych leku
	leki metabolizowane przez CYP3A4 i CYP 2C9	w badaniu <i>in vitro</i> wykazano, że sylibina może podnosić osoczowe poziomy leków metabolizowanych przez CYP3A4 i CYP 2A9 [30]
ostropest plamisty ( <i>Sylibum marianum</i> )	cisplatyna doksorubicyna	badania <i>in vitro</i> wykazały, że w hodowli ludzkich komórek raka jajnika i sutka sylibina, cisplatyna oraz doksorubicyna wykazywały synergistyczny, zależny od dawki hamujący wpływ na wzrost komórek [31]
	pochodne butyrofenonu i fenotiazyny	hamowanie peroksydacji lipidów
	fentolamina	
	johimbina	zmniejszenie efektu hamowania pasażu jelitowego [32]
	werapamil	silniejsze hamowanie pasażu jelitowego [32]
	paracetamol	hamowanie glukuronizacji leku [7]
	indinawir	<i>Sylibum marianum</i> nie zmienia farmakokinetyki indinawiru u zdrowych ochotników [14]
ostrzyż długi ( <i>Curcuma longa</i> )	warfaryna	zwiększenie ryzyka krwawienia [26]

pokrzyk wilcza jagoda ( <i>Atropa belladonna</i> )	amantadyna	nasilenie efektu antycholinergicznego leków
	chinidyna	
	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	
powidlnik indyjski ( <i>Tamarindus indica</i> )	kwasy acetylosalicylowy	nasilenie krwawienia [3]
rozmaryn lekarski ( <i>Rosmarinus officinalis</i> )	leki metabolizowane przez izoenzymy CYP	zwiększenie aktywności CYP i zmiana metabolizmu wielu enzymów wątrobowych [33]
	żelazo	zmniejszenie wchłaniania żelaza niehemowego o 21% [34]
rumianek pospolity ( <i>Matricaria chamomilla</i> )	leki będące substratami izoenzymu CYP 3A4	zmiana metabolizmu i/lub efektywności leków, które są substratami izoenzymu CYP 3A4 [24]
	CYP 1A2	zmniejszenie aktywności CYP 1A2 o 39% – <i>in vivo</i> [35]
	warfaryna	zwiększone ryzyko krwawienia [26]
	żelazo	zmniejszenie absorpcji niehemowego żelaza [28]
rzewień ( <i>Rheum palmatum</i> )	chemioterapia, radioterapia	przyspiesza ustępowanie objawów zapalenia błon śluzowych spowodowanego naświetlaniami okolic głowy i szyi oraz chemioterapią
	leki antyarytmiczne	przewlekłe nadużywanie prowadzi do zaburzeń elektrolitowych – hipokaliemii, która może nasilać arytmie.
	glikozydy naparstnicy	hipokaliemia nasila efekt działania i toksyczność glikozydów
	inne leki powodujące hipokaliemię – tiazidy, glikokortykosteroidy	nasilenie zaburzeń elektrolitowych
strączyniec ostrolistny ( <i>Cassia senna</i> )	lukrecja gładka	nasila hipokaliemię
	leki antyarytmiczne	przewlekłe nadużywanie prowadzi do zaburzeń elektrolitowych, np. hipokaliemii, która może nasilać zaburzenia rytmu serca
	glikozydy naparstnicy	hipokaliemia nasila efekt działania i toksyczność glikozydów
	inne leki powodujące hipokaliemię – tiazidy, glikokortykosteroidy	nasilenie zaburzeń elektrolitowych
	lukrecja gładka	nasilenie hipokaliemii
	estrogeny	przy stosowaniu <i>Cassia senna</i> podczas suplementacji estrogenowej zmniejsza się stężenie estrogenów we krwi
	indometacyna	zmniejsza się efekt przeczyszczający <i>Cassia senna</i>
nifedypina	zmniejsza się efekt przeczyszczający <i>Cassia senna</i> wskutek blokady kanału wapniowego	
złocien maruna (wrotycz) ( <i>Tanacetum parthenium</i> )	paklitaksel	partenolid może obniżyć wiązanie NF- $\kappa$ B z DNA i powodować wzrost wrażliwości komórek raka gruczołu sutkowego na lek [36]
	leki przeciwserotoninowe	wrotycz hamuje uwalnianie serotoniny z zakończeń nerwowych
	kwasy acetylosalicylowy warfaryna	nasilenie efektu przeciwkrzepliwego [20, 37]

## MECHANIZMY INTERAKCJI

### Aloes zwyczajny (*Aloe vera*)

Zawiera m.in. antrachinony, czyli aloiny o działaniu przeczyszczającym [4]. Z wewnętrznych części liści otrzymuje się pozbawiony aloin żel zawierający glukomanan. Związek ten może mieć udział w hipoglikemizującym działaniu aloesu [38].

Wykazano wpływ żelu z aloesu na poziom glikemii. Wyciąg z liści aloesu, podawany szczurom z doświadczalnie wywołaną cukrzycą, powodował istotne obniżenie glikemii po dwóch i sześciu godzinach od podania glukozy [39]. W próbach klinicznych u osób z cukrzycą stwierdzono zmniejszenie poziomu glukozy na czczo i HbA<sub>1c</sub> po sześciotygodniowym stosowaniu soku sporządzonego z żelu z aloesu [38]. *Aloe vera*, wykazując działanie hipoglikemizujące, może wpływać na zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące i zmuszać do modyfikacji dawkowania leku.

Zbyt długie stosowanie preparatów z *Aloe vera*, zawierających aloiny, prowadzi do zaburzeń elektrolitowych, przede wszystkim hipokaliemii. Leki tiazydowe, glikokortykosteroidy i lukrecja stosowane łącznie z aloesem nasilają utratę potasu. Hipokaliemia sprzyja ujawnieniu toksycznego działania glikozydów naparstnicy, a ponadto nasila działanie leków antyarytmicznych [40].

Badano wpływ *Aloe vera* na biodostępność witaminy C i E u zdrowych ochotników. Obserwowano wydłużenie czasu absorpcji obu witamin podawanych jednocześnie z rośliną leczniczą, a także zwiększenie w osoczu maksymalnego stężenia kwasu askorbinowego i tokoferolu [9].

### Babka jajowata (*Plantago ovata*)

Rozpuszczalne w wodzie polisacharydy otrzymywane z łupinek nasion *Plantago ovata* stosowane są od dawna jako łagodny środek przeczyszczający.

Babka jajowata zmniejsza wchłanianie litu [3]. Stwierdzono, że względne wchłanianie wapnia u szczurów, których pożywienie zawierało 10% *Plantago ovata*, w porównaniu ze szczurami, którym nie podawano tej rośliny leczniczej w karmie, wynosi mniej niż 90%. Absorpcja etinyloestradiolu jest opóźniona w obecności babki jajowatej [11]. Badano również wpływ babki jajowatej podawanej drogą doustną na biodostępność i inne właściwości farmakokinetyczne L-dopa u królików. Dawki *Plantago ovata* przekraczające 100 mg/kg zwiększały powierzchnię pola pod krzywą AUC leku i wydłużały czas osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu ( $T_{max}$ ). Nie wykazywały natomiast wpływu na maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ), co można tłumaczyć hamowaniem aktywności enzymów jelitowych rozkładających L-dopa [11]. Jednoczesne podanie L-dopa z karbidopą, wraz z *Plantago ovata* w dawce 100 mg/kg, zmniejszało powierzchnię pola pod krzywą i stężenie maksymalne  $C_{max}$  L-dopa w porównaniu do ograniczenia wartości AUC i  $C_{max}$  w wypadku połączenia L-dopa z karbidopą, lecz bez babki jajowatej. Zwiększanie dawki *Plantago ovata* do 400 mg/



kg prowadziło do redukcji wartości AUC i  $C_{max}$  dla L-dopa w obecności karbidopy, co mogło świadczyć o hamowaniu aktywności dekarboksylazy aromatycznych aminokwasów (AADC) i zmianie efektywności działania karbidopy przez roślinę leczniczą. Stwierdzono także, że po upływie określonego czasu od podania L-dopa łącznie z karbidopą (210 minut w wypadku dawki 100 mg/kg *Plantago ovata* oraz 150 minut przy dawce 400 mg/kg) stężenie leku przewyższało wartości uzyskiwane przy podawaniu L-dopa z inhibitorem AADC bez babki jajowatej. *Plantago ovata* wraz z karbidopą wydłuża czas półtrwania L-dopa w osoczu i obniża  $C_{max}$  leku, co zmniejsza wahanie stężenia leku w osoczu i ułatwia kontrolę działań niepożądanych ze strony układu krążenia i przewodu pokarmowego oraz obecność dyskinezji [12].

*Plantago ovata* dodana do pożywienia osób z cukrzycą typu II obniża poziom glukozy na czczo i wskaźnik  $HbA_1c$ , co poprawia kontrolę glikemii i zmienia zapotrzebowanie na leki hipoglikemizujące [10].

### Borówka czernica (*Vaccinium myrtillus*)

Roślina lecznicza używana w leczeniu biegunek, zawierająca antocyjaniny (wywierające antagonistyczny wpływ na agregację płytek) oraz glikozydy flawonoidowe [4].

Chociaż dotychczas nie udowodniono interakcji między lekami działającymi antyagregacyjnie a borówką czernicą, nie należy jednak podawać *Vaccinium myrtillus* z kwasem acetylosalicylowym i innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Może to bowiem nasilić addytywne lub synergistyczne działanie przeciwplatek i doprowadzić do krwawienia [37].

### Imbir lekarski (*Zingiber officinale*)

Zawiera seskwiterpeny m. in. zingiberon, monoterpeny m. in. kamforę oraz nietlone aromatyczne pochodne polifenoli – gingerole, a także ich pochodne szogaole o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Stosowany jest w leczeniu dyspepsji i zapobieganiu chorobie lokomocyjnej. Wskazania poparte badaniami klinicznymi obejmują nudności i wymioty w chorobie lokomocyjnej, chorobie morskiej i wymioty po zabiegach operacyjnych [4, 40].

Badania *in vitro* sugerują działanie antyagregacyjne imbiru, m.in. poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn i tromboksanów oraz uwalniania serotoniny z płytek krwi. Badania kliniczne nie potwierdzają wprawdzie własności antyagregacyjnych *Zingiber officinale*, ale u osób stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne jednocześnie z imbirem obserwuje się zwiększenie ryzyka krwawienia [41]. Opisano przypadek 76-letniej kobiety leczonej długotrwale preparatem fenpropakumon (lekiem przeciwkrzepliwym zbliżonym pod względem chemicznym do warfaryny), u której zaobserwowano podwyższenie INR i krwawienia z nosa po włączeniu imbiru. Objawy ustąpiły po odstawieniu leków i podaniu witaminy K [15].

Stosowanie imbiru wraz z preparatami żelaza może zmniejszyć jego wchłanianie [3]. Stwierdzono także, że imbir może hamować nudności i zaburzenia równowagi

występujące po odstawieniu leków hamujących wychwyt zwrotny serotoniny [42].

Wyciąg z korzenia imbiru (zawierający [10]-gingerol) obniżał minimalne stężenie hamujące arbekacyny, bacytracyny i polimiksyne B z grupy antybiotyków, w wypadku paciorkowców kałowych opornych na działanie wankomycyny. Wykazano, że [10]-gingerol zwiększał przepuszczalność ścian komórek bakteryjnych i zwiększał penetrację leku do ich wnętrza [43].

Stwierdzono, że łączne stosowanie wyciągu z imbiru i klaritromycyny zwiększa hamowanie wzrostu *Helicobacter pylori*, addycyjnie lub synergistycznie [44]. Niektóre badania eksperymentalne dowodzą ponadto działania hipoglikemizującego *Zingiber officinale* [16].

### **Koper włoski (*Foeniculum vulgare*)**

Olejek lotny z *Foeniculum* zawiera anetol, fenchon i pinen. Składniki czynne działają spazmolitycznie oraz pobudzają wydzielanie soków trawiennych. Olejek koprowy, którego najważniejszym składnikiem jest trans-anetol, wykazuje po podaniu doustnym słabe działanie estrogenne, gdyż trans-anetol jest polimeryzowany do pochodnej zbliżonej budową do stilbestrolu [4].

Wykazano ustępowanie kaszlu po żuciu owoców kopru włoskiego przez osoby z niewydolnością krążenia i nadciśnieniem tętniczym, przyjmujące enalapril.

### **Kozieradka pospolita (*Trigonella foenum graecum*)**

Zawiera saponiny, alkaloidy, aminokwasy i kumaryny [4]. Działa przeciwzapalnie i antyoksydacyjnie.

Stwierdzono, że diosgenina (saponina) pozyskiwana z kozieradki może obniżać stężenie indometacyny w osoczu i przez to zmniejszać jej działanie przeciwzapalne [18].

Ze względu na zwiększoną tendencję do krwawień pod wpływem kumaryn należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych [37]. Możliwa jest także interakcja z warfaryną. Opisano przypadki zwiększenia wartości INR (do średnio 3,4, przy wartościach wyjściowych utrzymujących się między 2 a 3) po stosowaniu *Pneumus boldo* wraz z *Trigonella foenum-graecum*. Po odstawieniu preparatów zawierających te rośliny wskaźnik INR powrócił do normy [45]. Znany jest przypadek kobiety przyjmującej przewlekle warfarynę oraz lek roślinny zawierający orczę boldo razem z innym preparatem mającym w składzie kozieradkę pospolitą. Wskaźnik INR uległ umiarkowanemu zwiększeniu, bez towarzyszących objawów klinicznych [1]. U osób leczonych warfaryną paracetamol nasila efekt przeciwwkrzepliwy [46]. Jest możliwe, że paracetamol wchodzi w interakcje z roślinami leczniczymi zawierającymi kumaryny (*Trigonella foenum-graecum*, *Matricaria chamomila*), wydłużając krwawienie [37].

Sądzi się, że *Trigonella foenum-graecum* ma działanie przeciwcukrzycowe. U szczurów, w których pożywieniu znajdowały się ziarna kozieradki, po sześciu

tygodniach obserwowano zmniejszenie glukogenezы i glikemii [16]. Sugeruje się też zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę. Możliwe jest więc, że zapotrzebowanie na leki hipoglikemizujące jest mniejsze, gdy jednocześnie podaje się kozieradkę.

Oceniano wpływ skojarzonego podawania *Trigonella* i *Allium sativum* u szczurów z nadczynnością tarczycy. Wykazano, że obydwie rośliny powodują obniżenie stężenia trójjodotyroniny i tyroksyny w osoczu zwierząt, natomiast nie działają synergistycznie. Teoretycznie możliwe są interakcje z lekami tyreostatycznymi [47].

### Lukrecja gładka (*Glycyrrhiza glabra*)

Substancją aktywną lukrecji, stanowiącą 6-14% składu rośliny, jest glicyryzyna, czyli kwas glicyryzynowy (50 razy słodszy od cukru). Jest on hydrolizowany przez florę jelitową do formy farmakologicznie czynnej, czyli kwasu glicyretynowego [22]. Roślina zawiera ponadto flawonoidy (likwirytynę), izoflawonoidy, chalkony, kumaryny, triterpenoidy i fitosterole [25].

Glicyryzyna i kwas glicyretynowy są silnymi inhibitorami 5-alfa- i 5-beta-reduktazy oraz 11-beta-dehydrogenazy, enzymów odpowiedzialnych za degradację steroidów nadnerczowych i progesteronu [22]. Badanie *in vitro* wykazało, że aktywna 11-beta-dehydrogenaza wyizolowana ze skóry bezwłosych myszy była hamowana przez kwas glicyretynowy, natomiast pobudzana przez hydrokortyzon [48]. Zahamowanie aktywności tych enzymów może spowodować zmniejszenie inaktywacji steroidów (kortyzolu), doprowadzając do wzrostu stężenia tych hormonów, a także do stanu czynnościowej przewagi mineralokortykoidów (pseudoaldosteronizmu) [22, 49]. Glicyryzyna podana doustnie prowadzi do wzrostu stężenia prednizolonu u zdrowych ochotników [19]. Lukrecja stosowana łącznie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (zwiększającymi wrażliwość na kwas glicyryzynowy) może nasilać nadciśnienie tętnicze, obrzęki i hipokaliemię [50].

Pseudoaldosteronizm spowodowany przewlekłym stosowaniem lukrecji prowadzi do supresji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Doniesienia kazuistyczne wskazują, że długotrwałe stosowanie lukrecji wywołuje nadciśnienie tętnicze z objawami encefalopatii, obrzękami (w tym płuc), hipokaliemią, zaburzeniami rytmu (z zatrzymaniem czynności serca włącznie), ostrą niewydolnością nerek, osłabieniem mięśnia sercowego i innych mięśni oraz kardiomiopatią [20, 21]. Opiszano przypadek zagrażającego życiu porażenia mięśni wywołanego hipokaliemią u pacjenta stosującego przewlekle lukrecję jako środek słodzący [51]. Znane są także inne doniesienia o hipokaliemii wywołanej przewlekłym stosowaniem lukrecji. Nieznany jest jednak mechanizm powstawania hipokaliemii [22].

Wyniki badań *in vitro* sugerowały, że glabrydyna (izoflawon otrzymany z korzenia lukrecji) zmniejszała aktywność CYP3A4 i CYP2B6 w sposób zależny od czasu i dawki, a aktywność CYP2C9 ulegała hamowaniu kompetywnemu [52]. Badania *in vitro* potwierdziły wpływ lukrecji na zmianę metabolizmu leków, substratów CYP3A4 [23].

Powtarzana ekspozycja na wyciąg z korzenia lukrecji albo na glicyryzynę u myszy powodowała nasilenie przemian substratów CYP3A4 i indukowała ekspresję CYP3A na poziomie transkrypcji i translacji [24]. Alkoholowe wyciągi lukrecji hamowały aktywność CYP3A4 w mikrosomach ludzkiej wątroby [23]. Rozbieżność między badaniami *in vitro* oraz *in vivo* a badaniami klinicznymi może ujawniać istotną potrzebę kontroli dawkowania substancji czynnych i działania innych czynników wpływających na modulację izoenzymów CYP [22].

U szczurów otrzymujących wyciąg z lukrecji i paracetamol stwierdzono zwiększone wydalanie glukuronianu paracetamolu z żółcią i z moczem [25]. Wykazano również, że stosowanie lukrecji nasila działanie warfaryny [26].

Wiele kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym sięga po leki pochodzenia roślinnego, obawiając się niepożądanych działań hormonalnej terapii zastępczej. Ponad 500 roślin leczniczych, w tym *Glycyrrhiza glabra*, zawiera fitoestrogeny, substancje naturalne działające podobnie do estradiolu. Fitoestrogeny działają wprawdzie słabiej od estradiolu, ale mogą nasilać lub antagonizować efekty estrogenów. Stosowanie niektórych fitoestrogenów łącznie z hormonalną terapią zastępczą może powodować nudności, hipotensję, uczucie pełności i wrażliwości piersi, migrenowe bóle głowy i obrzęki [21].

Glicyryzyna ma właściwości antyoksydacyjne, immunosupresyjne i przeciwzapalne, na przykład hamuje syntezę PGE<sub>2</sub> w makrofagach i zmienia metabolizm kwasu arachidonowego. Nie wykazano jednak zmian w czynności wątroby u pacjentów z zakażeniem HCV przyjmujących glicyryzynę [53].

### Mięta pieprzowa (*Mentha piperita*)

Głównym aktywnym składnikiem mięty pieprzowej działającym na przewód pokarmowy jest mentol, wpływający na transport błonowy jonów wapnia w miocytach gładkich oraz powodujący zależny od dawki efekt wiatropędny i rozkurczowy [54].

W badaniach na szczurach wykazano, że *Mentha piperita*, z powodu zawartości polifenoli, zmniejsza wchłanianie żelaza, obniża poziom ferrytyny i zwiększa całkowitą zdolność wiązania żelaza [27]. Badania kliniczne również potwierdziły tę interakcję [28].

Wykazano, że napar z mięty (*Mentha piperita*) zmniejszał stężenie testosteronu oraz podwyższał poziom FSH i LH w osoczu samców szczurów w porównaniu z grupą kontrolną, a także powodował zmiany degeneracyjne w jądrach i zahamowanie spermatogenezy [29].

### Ostropest plamisty (*Sylibum marianum*)

*Sylibum marianum* zawiera flawonolignany. Sylimaryna to mieszanina tych związków ekstrahowana z owoców rośliny składająca się głównie z sylibiny (50-80%), z niewielkimi domieszkami innych flawonolignanów, takich jak sylichrystyna, czy sylidianina. Standaryzowany wyciąg *Sylibum marianum* zawiera przynajmniej 70% sylimaryny [22].

Sylibinina może hamować aktywność CYP3A4 i CYP2C9 w ludzkich mikrosomach wątrobowych oraz zwiększać poziomy leków metabolizowanych przez te izoenzymy [30]. Donoszono również, że inkubacja ludzkich hepatocytów z sylimaryną powodowała znaczące zahamowanie aktywności CYP3A4 i UGT1A6/9 [55]. Jednak w badaniu klinicznym 28-dniowa terapia *Sylibum marianum* nie zmieniała znacząco aktywności CYP1A2, 2D6, 2E1, 3A4 [56]. Sylibinina jest sprzęgana z kwasem glukuronowym lub siarkowym i wydziela się z żółcią [22]. Mechanizm ten stanowić może punkt uchwytu interakcji z lekami eliminowanymi także przez sprzęganie z kwasem glukuronowym w wątrobie, gdyż sylibinina hamuje aktywność głównych enzymów wątrobowych UGT 1A1/6/9 i 2B7/15 [57]. Wykazano, że sylibinina podana łącznie z paracetamolem hamowała jego glukuronizację [7].

Wpływ ostropestu plamistego na glikoproteinę P, z którą łączy się bezpośrednio *in vitro*, może zmieniać odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe (leki te są substratami glikoproteiny P). Sylimaryna zwiększa kumulację daunorubicyny w komórkach P-gp-dodatnich (ale nie w P-gp-ujemnych) w sposób zależny od stężenia leku i stopnia ekspresji glikoproteiny P-gp [58]. Sylimaryna wzmacnia również cytotoksyczność doksorubicyny w komórkach P-gp-dodatnich. Badania z doksorubicyną sugerują, że *Sylibum marianum* wpływa na gromadzenie doksorubicyny w komórkach P-gp-dodatnich, a brak tego efektu obserwuje się w komórkach P-gp-ujemnych. Działanie to zależy od dawki [58]. Sylibinina wzmacnia spowodowane doksorubicyną zahamowanie wzrostu komórek i apoptozę [59]. Odkrycia te sugerują, że sylimaryna i jej metabolit zmniejszają wpływ komórkowy zależny od P-gp, dając możliwość znaczących interakcji z substratami P-gp [22].

Sylibinina spowalnia metabolizm alkoholu u szczurów [60]. Efekt przypisuje się hamowaniu mikrosomalnego układu enzymatycznego (głównie CYP2E1), który może być powiązany z antyoksydacyjnymi i wymiatającymi wolne rodniki właściwościami sylibininy [61]. Jednak ani pojedyncza dawka, ani długotrwała terapia sylibinina nie zmienia farmakokinetyki alkoholu u szczurów [22].

Badania na zwierzętach wskazują, że sylimaryna nasila antyarytmiczny efekt amiodaronu podczas 10-minutowej reperfuzji, po poprzednim 5-minutowym zamknięciu tętnicy wieńcowej [62]. Amiodaron, należący do III klasy leków antyarytmicznych, jest u ludzi metabolizowany głównie przez CYP2C8 i CYP3A4 do czynnego metabolitu. Brak jest jednak danych wskazujących na wpływ sylimaryny na metabolizm amiodaronu [22].

Sylibinina i jej pochodna silipid nasila *in vitro* przeciwnowotworową aktywność cisplatyny [31]. Także u myszy zaobserwowano większe zahamowanie wzrostu guza po łącznym zastosowaniu silipidu i cisplatyny w porównaniu z samym cytostatykiem. Podanie tylko sylibininy lub silipidu nie hamowało wzrostu komórek nowotworowych, ale silipid w badaniu *in vivo* wykazał działanie hamujące angiogenezę [63]. Badania *in vitro* wykazały, że ludzkie komórki nowotworu sutka i jajnika inkubowane z sylibinina wykazywały zależne od dawki synergistyczne zahamowanie wzrostu przy jednoczesnym stosowaniu doksorubicyny albo cisplatyny

[31]. Potwierdzono synergizm działania silybininy oraz doksorubicyny, cisplatyny i karboplatyny, hamujący wzrost ludzkich komórek estrogenozależnego i estrogeniezależnego raka sutka [64].

Cisplatyna wykazuje aktywność cytostatyczną, zwłaszcza w układzie rozrodczym, ale jej stosowanie jest związane z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak oto-, neuro- i nefrotoksyczność. Badania kliniczne mogą potwierdzić ewentualne nefroprotektoryjne działanie silybininy przy jednoczesnym stosowaniu chemioterapii [22]. Wcześniejsze podawanie silybininy u szczurów zmniejszało zarówno kłębkową (wyrażoną wartością klirensu kreatyniny i poziomem mocznika w surowicy), jak i cewkową (wyrażoną ilością wydalanego magnezu i poziomem enzymów cewkowych, na przykład L-alanino-aminopeptydazy) toksyczność nerkową cisplatyny [65]. Wykazano także wpływ silybininy na zmniejszenie nefrotoksyczności spowodowanej cyklosporyną [66].

Flawonolignany są antyoksydantami usuwającymi wolne rodniki tlenowe i zwiększającymi stężenie glutationu w wątrobie w wyniku działania hepatoprotekcyjnego. Sylimaryna ponadto przez nasilenie odnowy hepatocytów może wspomagać powrót prawidłowej czynności wątroby po zakażeniach hepatotropowych [67]. Nie wykazano korzystnych skutków stosowania sylimaryny wraz z kwasem ursodeoksycholinyowym podczas leczenia chorych z pierwotną żółcią marskością wątroby, wykazujących suboptymalną odpowiedź (utrzymujące się podwyższone poziomy aminotransferaz) [68]. Przypuszcza się, że *Silybum marianum* nie ma znaczącego wpływu na przebieg alkoholowego i hepatotropowego (HBV, HCV) zapalenia wątroby [69].

Badano także wpływ *Silybum marianum* na farmakokinetykę indinawiru i przyjęto, że sylimaryna nie wpływa na terapię indinawirem u chorych z AIDS [70, 71].

### **Orcza boldo (*Peumus boldus*)**

Alkaloid (*Peumus boldus*), boldyna, hamuje *in vitro* aktywność CYP1A i CYP3A, co może być przyczyną podwyższenia stężeń leków metabolizowanych przez te enzymy [72].

Orcza boldo zawiera kumaryny, co sugeruje możliwość interakcji z warfaryną. Naturalnie występujące kumaryny mają słabe właściwości przeciwkrzepliwie. Jeśli roślina nie jest odpowiednio przechowywana, pod wpływem bakterii dochodzi do wytworzenia dikumarolu, wywierającego znacznie silniejszy wpływ na procesy hemostazy [17].

### **Ostryż długi (*Curcuma longa*)**

*Curcuma longa* stosowana jest w dolegliwościach przewodu pokarmowego. Roślina zawiera olejki lotne (zingiberon i turmeron) o działaniu rozkurczowym i aktywności przeciwbakteryjnej oraz kurkuminę o właściwościach przeciwpalnych i przeciwplytkowych. Kurkumina słabo wchłania się po podaniu doust-

nym – 40-75% podanej dawki wydalą się w stanie niezmienionym [25], reszta natomiast ulega szybkiemu metabolizmowi w ścianie jelita i w wątrobie [73]. Wchłanianie i stężenie kurkuminy w osoczu zwiększa się w wypadku jednoczesnego podawania kurkuminy i piperyny, pochodzącej z pieprzu czarnego i będącej inhibitorem glukuronizacji. Obserwowano wtedy zwiększenie biodostępności kurkuminy o 154% u szczurów i o 2000% u zdrowych ludzi [75]. Wykazano również silny hamujący wpływ kurkuminy na CYP1A1/A2 oraz na transferazę S glutationu u szczurów [74].

Efekt działania kurkuminy związany jest między innymi z hamowaniem syntezy prostaglandyn i tromboksanów oraz stymulacją uwalniania hydrokortyzonu [4, 37]. Możliwa jest więc addytywna interakcja z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i krwawienia wynikające z zaburzeń procesów krzepnięcia [26, 37].

Kurkumina zmniejszała śmiertelność szczurów spowodowaną zatruciem parakwatem. Objawy uszkodzenia nabłonka płuc, których następstwem jest zapalenie i włóknienie płuc, były słabiej wyrażone, jeśli jednocześnie podawano kurkuminę [75]. Wykazano również, że kurkumina, hamując reakcję zapalną, może zapobiegać włóknieniu płuc spowodowanym stosowaniem bleomycyny u szczurów [76]. Kurkumina nasila *in vitro* oraz *in vivo* immunosupresyjne działanie cyklosporyny [77].

Stwierdzono synergistyczny wpływ kurkuminy z cisplatyną oraz addycyjny z doksorubicyną na hamowanie wzrostu ludzkich komórek nowotworowych oraz nasilenie ich apoptozy [78]. Kurkumina nasila skuteczność apoptotyczną winorelbiny wobec ludzkich komórek raka płuca [79]. Wykazano synergistyczne hamowanie wzrostu ludzkich komórek raka okrężnicy przy jednoczesnym zastosowaniu kurkuminy i celekoksylu [80], a także kurkuminy i 5-fluorouracylu [81], co może się wiązać z hamowaniem aktywności COX-2. Obserwowano także synergistyczne zahamowanie wzrostu i nasilenie apoptozy ludzkich komórek pochodzących ze stawowej tkanki łącznej przy łącznym podawaniu kurkuminy i celekoksylu [82].

Wykazano, że wyciąg z *Curcuma longa* hamuje u szczurów wydzielanie soku żołądkowego. Ponieważ działanie to związane jest z kompetycyjnym blokowaniem receptorów histaminowych H<sub>2</sub>, istnieje możliwość interakcji przy łącznym stosowaniu ostryżu i antagonistów H<sub>2</sub> [83].

Wyniki badań eksperymentalnych sugerują możliwość działania przeciwcukrzycowego *Curcuma longa*. Chociaż nie stwierdzono bezpośredniego efektu hipoglikemizującego rośliny podawanej *per os* u szczurów z modelem cukrzycy, to jednak obserwowano m.in. zmniejszenie białkomoczu oraz zmiany aktywności enzymów komórkowych w nerkach. Dodatek 1 g kurkumy do codziennego pożywienia osób z cukrzycą może zmniejszyć ryzyko rozwoju późnych powikłań tej choroby [16]. W badaniach klinicznych stwierdzono, że spożywanie *Curcuma longa* powodowało obniżenie stężenia glukozy na czczo i zmniejszało zapotrzebowanie na insulinę i inne leki hipoglikemizujące [16].

### **Pokrzyk wilcza jagoda (*Atropa belladonna*)**

W piśmiennictwie odnotowano przypadek interakcji atropiny z amitryptyliną u noworodka. U dziecka wystąpiło nadmierne rozszerzenie źrenicy związane z nasileniem działania antagonistycznego wobec receptorów muskarynowych [1].

Amantadyna, chinidyna i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne stosowane jednocześnie z preparatami atropiny wykazują silniejsze działanie przeciwocholinergiczne [4].

### **Powidlnik indyjski (*Tamarindus indica*)**

Powidlnik jest tradycyjnie stosowany jako środek przeczyszczający oraz w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych [4]. Zawiera kwas winowy, pektyny i tiazole. Kwasy organiczne i pektyny mają odpowiadać za efekt przeczyszczający.

Donoszono o wpływie powidlnika na biodostępność kwasu acetylosalicylowego doprowadzającą do krwawień z przewodu pokarmowego [84]. Dotychczas nie udowodniono interakcji między powidlnikiem a innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [37].

### **Rozmaryn lekarski (*Rosmarinus officinalis*)**

*Rosmarinus officinalis* zmniejsza napięcie mięśni gładkich [4]. W badaniach prowadzonych na szczurach wodny roztwór rozmarynu lekarskiego zwiększał aktywność izoenzymów cytochromu P450 [33]. Opisano ponadto zmniejszenie wchłaniania żelaza niehemowego po stosowaniu naparu z *Rosmarinus officinalis* [34].

### **Rumianek pospolity (*Matricaria chamomilla*; *M. recutita*)**

Składniki czynne *Matricaria chamomilla* to olejki lotne bisabolol i swoisty spiroeter, stanowiące 1-2% składu rośliny i wykazujące działanie przeciwzapalne oraz rozkurczowe, a także matrycyna, która jest przekształcana do chamazulenu, o właściwościach przeciwzapalnych. Inne składniki czynne to bioflawonoidy (apigenina, luteolina i kwercetyna) oraz pochodne kumaryny (herniaryna) o działaniu rozkurczowym [4].

Pomimo obecności kumaryny nie zbadano wpływu stosowania rumianku na układ krzepnięcia. Nie wiadomo, czy istnieją istotne pod względem klinicznym interakcje z kwasem acetylosalicylowym i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Nie poleca się więc ich równoczesnego stosowania [37].

*Matricaria chamomilla* wykazuje też działanie sedatywne związane z występowaniem flawonoidu apigeniny [4]. Możliwe jest nasilenie depresyjnego wpływu na OUN podczas jednoczesnego stosowania leków o działaniu ośrodkowym [37].

Badania *in vitro* wykazały, że *Matricaria chamomilla* może zmieniać metabolizm i/lub efektywność innych leków rozkładanych przez CYP3A4 [23]. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach napar z rumianku zmniejszał aktywność izo-



enzymów CYP1A2 o 39% w porównaniu z grupą kontrolną [35]. Stwierdzono również, że chamazulen i spiroeter są *in vitro* silnymi inhibitorami CYP1A2, a także, choć w mniejszym stopniu, CYP3A4. Aktywność CYP2D6 była natomiast hamowana przez chamazulen i bisabolol [85].

W badaniu klinicznym wykazano zmniejszenie absorpcji żelaza niehemowego o 47% po podaniu naparu z rumianku (z powodu obecności polifenoli zawartych w *Matricaria chamomilla*) [28].

W prospektywnych badaniach klinicznych nie wykazano korzystnego wpływu płynu do płukania jamy ustnej zawierającego *Matricaria chamomilla* w prewencji stanu zapalnego jamy ustnej wywołanego 5-fluorouracyłem [86].

U szczurów badano wpływ rumianku pospolitego na rozwój uzależnienia od morfiny i objawy zespołu abstynencyjnego. Stwierdzono, że jednoczesne podawanie morfiny i *Matricaria chamomilla* zapobiega wzrostowi cAMP wywołanego podaniem naloksonu i zmniejsza uzależnienie od morfiny. Zmniejszają się również objawy zespołu odstawienia [87].

### Rzewień (*Rheum palmatum*)

Kłącza *Rheum palmatum* zawierają glikozydy antrachinonowe i garbniki. Wykorzystuje się przede wszystkim działanie przeczyszczające rzewienia występujące po zastosowaniu większych dawek leku.

Przewlekłe nadużywanie *Rheum palmatum* prowadzi do zaburzeń elektrolitowych, hipokaliemii, która może potęgować zaburzenia rytmu oraz wzmacniać toksyczność i efekty działania glikozydów naparstnicy. Opisano interakcje z lekami antyarytmicznymi i chinidyną.

Możliwe są ponadto interakcje z innymi lekami wywołującymi hipokaliemię (tiazydami, glikokortykosteroidami, *Glycyrrhiza glabra*) w postaci nasilenia zaburzeń elektrolitowych [40].

### Strączyńiec ostrolistny (*Cassia senna*)

Długotrwałe podawanie może doprowadzić do zmian stężeń elektrolitów w surowicy, przede wszystkim hipokaliemii, która może spowodować wzrost toksyczności stosowanych jednocześnie glikozydów naparstnicy. Takie same efekty mogą wystąpić po podawaniu innych leków roślinnych o działaniu przeczyszczającym, na przykład *Rhamnus purshiana* [1].

### Złocień maruna; wrotycz (*Tanacetum parthenium*)

*Tanacetum parthenium* zawiera partenolid blokujący *in vitro* syntezę i/lub uwalnianie mediatorów reakcji zapalnych: prostaglandyn, tromboksanu, leukotrienów, histaminy oraz serotoniny z płytek i leukocytów [88, 89]. W rezultacie roślina może wywierać istotny hamujący wpływ na agregację płytek [4]. W badaniach klinicznych nie potwierdzono interakcji z lekami przeciwpłytkowymi, ale dane farmakologiczne sugerują przynajmniej potencjalny addycyjny efekt z niesteroi-

dowymi lekami przeciwzapalnymi [20, 37]. Nie zaleca się stosowania preparatów zawierających wrotycz przed zabiegami operacyjnymi [21].

Hamowanie uwalniania serotoniny z płytek przez *Tanacetum parthenium* sugeruje możliwość wystąpienia interakcji z lekami przeciwserotoninowymi stosowanymi w profilaktyce migreny [20]. Stwierdzono także, że partenolid może obniżać wiązanie czynnika NF- $\kappa$ B i nasilać wrażliwość komórek raka gruczołu sutkowego na paklitaksel [36].

## ZAKOŃCZENIE

Kwestia interakcji leków syntetycznych z lekami pochodzenia roślinnego jest istotnym, ale niedocenianym problemem codziennej praktyki lekarskiej. Niebezpieczeństwo, że dojdzie do interakcji, wzrasta proporcjonalnie do zwiększania ilości przepisywanych leków. Przed rozpoczęciem terapii należy przeprowadzić dokładny wywiad, w którym trzeba zwrócić uwagę na przyjmowane przez chorego leki i preparaty roślinne oraz wydolność wątroby i nerek.

W ostatnich latach odnotowuje się wzrost zainteresowania lekami pochodzenia roślinnego. Dostrzegając pozytywny aspekt tego zjawiska, należy również pamiętać o potencjalnych działaniach niepożądanych fitoterapeutyków. Problem ten jest tym ważniejszy, że leki pochodzenia roślinnego są wydawane bez recepty, a chorzy są powszechnie przekonani, że lek naturalny jest bezpieczny. Pacjenci często nie zdają sobie sprawy z tego, jak istotne może być podanie informacji na temat przyjmowania przetworów roślinnych. Rolą lekarza i farmaceuty jest poinformowanie chorego o możliwych zagrożeniach i interakcjach z lekami syntetycznymi.

Celem powyższego artykułu było podsumowanie wiedzy dotyczącej interakcji leków roślinnych stosowanych w schorzeniach przewodu pokarmowego z lekami syntetycznymi. Wykazano, że omawiane preparaty roślinne mogą prowadzić do poważnych interakcji. Mogą m.in. występować krwawienia, hipoglikemia oraz zaburzenia elektrolitowe. Obserwuje się również zaburzenia wchłaniania leków i zmiany aktywności enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za metabolizm.

Należy pamiętać, że stale wzrasta liczba dostępnych na rynku leków syntetycznych i różnorodnych przetworów roślinnych. Pojawienie się nowych leków stanowi ryzyko powstania nowych, nieznanych jeszcze interakcji.

## LITERATURA

1. Williamson EM. Drug interactions between herbal and prescription medicines. *Drug Safety* 2003; 26(15):1075-92.
2. Orzechowska-Juzwenko K. Interakcje leków. *Pol Merk Lek* 2000; 9(51):593-4.
3. Langmead L, Rampton DS. Review article: herbal treatment in gastrointestinal and liver disease – benefits and dangers. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(9):1239-52.
4. PDR for Herbal Medicines. Medical Economics Co., Tinc., Montvale, NY. 2nd ed. 2000.
5. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab Rev* 2004; 36(1):57-104.

6. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48(2):133-43.
7. Venkataraman R, Komoroski B, Strom S. *In vitro* and *in vivo* assessment of herb drug interactions. *Life Sci* 2006; 78(18):2105-15.
8. Ioannides C. Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *Xenobiotica* 2002; 32(6):451-78.
9. Vinson JA, Al Kharrat H, Andreoli L. Effect of Aloe vera preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. *Phytomedicine* 2005; 12(10):760-5.
10. Ziai SA, Larijani B, Akhoondzadeh S, Fakhrazadeh H, Dastpak A, Bandarian F et al. Psyllium decreased serum glucose and glycolysated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. *J Ethnopharmacol* 2005; 102(2):202-7.
11. Garcia JJ, Fernandez N, Carriedo D, Diez MJ, Sahagun A, Gonzalez A et al. Hydrosoluble fiber (*Plantago ovata* husk) and levodopa I: experimental study of the pharmacokinetic interaction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(5):497-503.
12. Fernandez N, Carriedo D, Sierra M, Diez MJ, Sahagun A, Calle A et al. Hydrosoluble fiber (*Plantago ovata* husk) and levodopa II: experimental study of the pharmacokinetic interaction in the presence of carbidopa. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(5):505-9.
13. Kim M, Shin HK. The water-soluble extract of chicory reduces glucose uptake from the perfused jejunum in rats. *J Nutr* 1996; 126(9):2236-42.
14. Backon J. Ginger: inhibition of thromboxane synthetase and stimulation of prostacyclin. *Med Hypothesis* 1986; 20(3):271-8.
15. Kruth P, Brosi E, Fux R, Morike K, Gleiter CH. Ginger-associated overanticoagulation by phenprocoumon. *Ann Pharmacother* 2004; 38(2):257-60.
16. Srinivasan K. Plant foods in the management of diabetes mellitus: spices as beneficial antidiabetic food adjuncts. *Int J Food Sci Nutr* 2005; 56(6):399-414.
17. Izzo A. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fundamental Clin Pharmacol* 2005; 19(1):1-16.
18. Yamada T, Hoshino M, Hayakawa T, Ohhara H, Yamada H, Nakazawa T. Dietary diosgenin attenuates subacute intestinal inflammation associated with indomethacin in rats. *Am J Physiol* 1997; 273 (2 Pt 1): G355-64.
19. Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M et al. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol Jpn* 1991; 38(2):167-74.
20. Valli G, Giardina EV. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *JACC* 2002; 39(7):1083-95.
21. Pribitkin E. Herbal Medicine and Surgery. *Semin Integr Med* 2005; 3(1):17-23.
22. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005; 65(9):1239-82.
23. Budziński J, Foster B, Vandenhoek S, Arnason JT. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P 450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000; 7(4):273-82.
24. Paolini M, Pozzetti L, Sapone A, Cantelli-Forti G. Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent monooxygenases. *Life Sci* 1998; 62(6):571-82.
25. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 2. *Alter Med Rev* 1999; 4(3):178-88.
26. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57(13):1221-27.
27. Akdogan M, Gultekin F, Yontem M. Effect of *Mentha piperita* and *Mentha spicata* on iron absorption in rats. *Toxicol Ind Health* 2004; 20(6-10):119-22.
28. Hurrel RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr* 1999; 81(4):289-95.
29. Sampaio FJ. Effects of peppermint teas on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats. *Int Braz J Urol* 2004; 30(4):350-1.
30. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, Bocker RH, Beckurts KT, Lang W et al. Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol* 2000; 86(6):250-6.
31. Scambia G, De Vincenzo R, Ranelletti FO, Panici PB, Ferrandina G, D'Agostino G et al. Antiproliferative effect of silibinin on gynaecological malignancies: synergism with cisplatin and doxorubicin. *Eur J Cancer* 1996; 32A(5):877-82.
32. Di Carlo G, Autore G, Izzo AA, Maiolino P, Mascolo N, Viola P et al. Inhibition of intestinal motility

- and secretion by flavonoids in mice and rats: structure-activity relationships. *J Pharm Pharmacol* 1993; 45(12):1054-9.
33. Debersac P, Vernevauf MF, Amiot MJ, Suschetet M, Siess MH. Effects of water-soluble extract of rosemary and its purified component rosmarinic acid on xenobiotic-metabolizing enzymes in rat liver. *Food Chem Toxicol* 2001; 39(2):109-17.
  34. Samman S, Sandstrom B, Toft MB, Bukhave K, Jensen M, Sorensen SS et al. Green tea or rosemary extract added to foods reduces non-heme iron absorption. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(3):607-12.
  35. Maliakal PP, Wanwimolruk S. Effect of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53(10):1323-9.
  36. Patel NM, Nozaki S, Shortle NH, Bhat-Nakshatri P, Newton TR, Rice S et al. Paclitaxel sensitivity of breast cancer cells with constitutively active NF- $\kappa$ B is enhanced by I $\kappa$ B $\alpha$  super-repressor and parthenolide. *Oncogene* 2000; 19(36):4159-69.
  37. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27(6):391-401.
  38. Yeh GY, Eisenberg D, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycaemic control in diabetes. *Diab Care* 2003; 26(4):1277-94.
  39. Okyar A, Can A, Akev N, Baktir G, Sutlupinar N. Effect of aloe vera leaves on blood glucose level in type I and type II diabetic rat models. *Phytother Res* 2001; 15(2):157-61.
  40. ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003.
  41. Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of ginger and fenugreek on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with CAD. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 56(5):379-84.
  42. Schechter J. Treatment of disequilibrium and nausea in the SRI discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(8):531-2.
  43. Nagoshi C, Shiota S, Kuroda T, Hatano T, Yoshida T, Kariyama R et al. Synergistic effect of 10-gingerol and aminoglycosides against vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE). *Biol Pharm Bull* 2006; 29(3):443-7.
  44. Nostro A, Cellini L, Bartolomeo D, Cannatelli MA, Campli ED, Procopio F et al. Effects of combining extracts (from propolis or *Zingiber officinale*) with claritromycin on *Helicobacter pylori*. *Phytother Res* 2006; 20(3):187-90.
  45. Lambert JP, Cormier A. Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy* 2001; 21(4):509-12.
  46. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279(9):657-62.
  47. Tahiliani P, Kar A. The combined effect of *Trigonella* and *Allium* extracts in the regulation of hyperthyroidism in rats. *Phytomedicine* 2003; 10(8):665-8.
  48. Teelucksingh S, Mackie AD, Burt D, McIntyre MA, Brett L, Edwards CR. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. *Lancet* 1990; 335(8697):1060-3.
  49. Walker BR, Edwards CRW. Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23(2):359-77.
  50. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355(9198):134-8.
  51. Elinav E, Chajek-Shaul T. Licorice consumption causing severe hypokalemic paralysis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(6):767-8.
  52. Kent UM, Aviram M, Rosenblat M. The licorice root derived isoflavan glabridin inhibits the activities of human CYP3A4, 2B6 and 2C9. *Drug Metab Dispos* 2002; 30(6):709-15.
  53. Fogden E, Neuberger J. Alternative medicines and the liver. *Liver International* 2003; 23(4):213-20.
  54. Grigoleit HG, Grigoleit P. Pharmacology and preclinical pharmacokinetics of peppermint oil. *Phytomedicine* 2005; 12(8):612-6.
  55. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski B. Milk Thistle a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and UGT in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos* 2000; 28(11):1270-3.
  56. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J et al. *In vivo* assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76(5):428-40.
  57. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos* 2004; 32(6):587-94.
  58. Zhang S, Morris ME. Effects of the flavonoids biochanin A, morin, phloretin and silymarin on P-glycoprotein-mediated transport. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304(3):1258-67.
  59. Tyagi AK, Singh RP, Agarwal C, Chan DC, Agarwal R. Silybinin strongly synergizes human prostate carci-

- noma DU 145 cells to doxorubicin-induced growth inhibition, G2-M arrest and apoptosis. *Clin Cancer Res* 2002; 8(11):3512-9.
60. Valenzuela A, Bustamante JC, Videla C, Guerra R. Effect of silybin dihemisuccinate on the ethanol metabolizing systems of the rat liver. *Cell Biochem Funct* 1989; 7(3):173-8.
61. Comoglio A, Tomasi A, Malandrino S, Poli G, Albano E. Scavenging effect of silipide on ethanol-derived free radicals. *Biochem Pharmacol* 1995; 50(8):1313-6.
62. Gyonos I, Agoston M, Kovacs A, Szenasi G, Vereckei A. Sylimarin and vitamin E do not attenuate and vitamin E might even enhance the antiarrhythmic activity of amiodarone in a rat reperfusion arrhythmia model. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15(3):233-40.
63. Giacomelli S, Gallo D, Apollonio P, Ferlini C, Distefano M, Morazzoni P et al. Silybin and its bioavailable phospholipid complex (IdB 1016) potentiate *in vitro* and *in vivo* the activity of cisplatin. *Life Sci* 2002; 70(12):1447-59.
64. Tyagi AK, Agarwal C, Chan DC, Agarwal R. Synergistic anti-cancer effect of silibinin with conventional cytotoxic agents against human breast carcinoma cells. *Oncol Rep* 2004; 11(2):493-9.
65. Bokemeyer C, Fels LM, Dunn T, Voigt W, Gaedeke J, Schmoll KJ et al. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity. *Br J Cancer* 1996; 74(12):2036-41.
66. Zima T, Kamenikova L, Janebova M, Buchar E, Crkovska J, Tesar V. The effect of silibinin on experimental cyclosporine nephrotoxicity. *Ren Fail* 1998; 20(3):471-9.
67. Petry JJ, Hadley SK. Medicinal Herbs: answers and advice, part 1. *Hospital Practice* 2001; 7(36):57.
68. Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Therneau TM, Lindor KD. Sylimarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000; 32(5):897-900.
69. Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinto G, Glud C. Milk Thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic Cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11):2583-91.
70. Pisticelli SC, Formentini E, Burstein AH, Alfaro R, Jagannatha S, Falloon J. Effect of milk thistle on the pharmacokinetics of indinavir in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2002; 22(5):551-6.
71. Mills E, Wilson K, Clarke M, Foster B, Walker S, Rachlis B et al. Milk thistle and indinavir: a randomized controlled pharmacokinetics study and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(1):1-7.
72. Kubinova R, Machala M, Minksova K, Neca J, Suchy V. Chemoprotective activity of boldine: modulation of drug-metabolizing enzymes. *Pharmazie* 2001; 56(3):242-3.
73. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998; 64(4):353-6.
74. Oetari S, Sudibyo M, Commandeur JN, Samhoedi R, Vermeulen NP. Effects of curcumin on CYP and GST activities in rat liver. *Biochem Pharmacol* 1996; 51(1):39-45.
75. Venkatesan N. Pulmonary protective effects of curcumin against paraquat toxicity. *Life Sci* 2000; 66(2):21-8.
76. Punithavathi D, Venkatesan N, Babu M. Curcumin inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Br J Pharmacol* 2000; 131(2):169-72.
77. Chueh SC, Lai MK, Liu IS, Teng FC, Chen J. Curcumin enhances the immunosuppressive activity of cyclosporine in rat cardiac allografts and in mixed lymphocyte reactions. *Transplant Proc* 2003; 35(4):1603-5.
78. Notarbartolo M, Poma P, Perri D, Dusonchet L, Cervello M, D'Alessandro N. Antitumor effects of curcumin, alone or in combination with cisplatin or doxorubicin, on human hepatic cancer cells. *Cancer Lett* 2005; 224(1):53-65.
79. Sen S, Sharma H, Singh N. Curcumin enhances Vinorelbine mediated apoptosis in NSCLC cells by the mitochondrial pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331(4):1245-52.
80. Lev-Ari S, Strier L, Kazanov D, Madar-Shapiro L, Dvory-Sobol H, Pinchuk I et al. Celecoxib and curcumin synergistically inhibit the growth of colorectal cancer cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11(18):6738-44.
81. Du B, Jiang L, Xia Q, Zhong L. Synergistic inhibitory effect of curcumin and 5-FU on the growth of the human colon cancer cell line HT-29. *Chemotherapy* 2006; 52(1):23-8.
82. Lev-Ari S, Strier L, Kazanov D, Elkayam O, Lichtenberg D, Caspi D et al. Curcumin synergistically potentiates the growth-inhibitory and pro-apoptotic effects of celecoxib in osteoarthritis synovial adherent cells. *Rheumatology* 2006; 45(2):171-7.
83. Kim DC, Kim SH, Choi BH, Baek NI, Kim D, Kim MJ et al. *Curcuma longa* extract protects against gastric ulcers by blocking H2 histamine receptors. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(12):2220-4.
84. Mustapha A, Yakasai IA, Aguye IA. Effect of *Tamarindus indica* L. on the bioavailability of aspirin in

- healthy human volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996; 21(3):223-6.
85. Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*M. recutita*) and its major constituents on human CYP enzymes. *Life Sci* 2006; 78(8):856-61.
  86. Fidler P, Loprinzi C, O'Fallon J, Leicht JM, Lee JK, Hayes DL et al. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. *Cancer* 1996; 77(3):522-5.
  87. Gomaa A, Hashem T, Mohamed M, Ashry E. M. *Chamomilla* extract inhibits both development of morphine dependence and expression of abstinence syndrome in rats. *J Pharmacol Sci* 2003; 92(1):50-5.
  88. Groenewegen WA, Heptinstall S. A comparison of the effects of an extract of feverfew and parthenolide, a component of feverfew on human platelet activity *in vitro*. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42(8):553-7.
  89. Groenewegen WA, Knight DW, Heptinstall S. Progress in the medicinal chemistry of the herb feverfew. *Prog Med Chem* 1992; 29:217-38.

## HERBAL DRUG INTERACTIONS IN GASTROINTESTINAL DISEASES

J. PYRZANOWSKA<sup>1,2</sup>, A. PIECHAL<sup>1</sup>, K. BLECHARZ-KLIN<sup>1</sup>, E. WIDY-TYSZKIEWICZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Experimental and Clinical Pharmacology  
Medical University of Warsaw  
Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warsaw

<sup>2</sup>Department of Biology  
The Jozef Pilsudski University of Physical Education in Warsaw  
Marymoncka 34, 00-968 Warsaw

### S u m m a r y

Herbs are commonly used in therapy of gastrointestinal tract diseases. Concomitant use of conventional drugs potentiates the risk of herb-drug interactions. The review deals with the most popular herbal remedies supporting the results of clinical trials and the preclinical experiments as well. Drug interactions with potential clinical significance in gastrointestinal diseases are discussed.

*Keywords: gastrointestinal tract, herb-drug interactions, herbal medicine, phytotherapy*