

Možné interakce mezi syntetickými léky a léčivými rostlinami

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc., Mgr. Jana Bajerová

Úvodní článek k připravované sérii článků zabývajících se problematikou interakcí mezi syntetickými léky a léčivými rostlinami vysvětluje mechanismy účinků interakcí na rovině farmaceutické, farmakodynamické a farmakokinetické.

Klíčová slova: interakce, lék, léčivá rostlina.

Exploze synteticky vyráběných léčiv a s ní související zvýšený výskyt nepříznivých vedlejších účinků a intoxikací čím dál častěji nutí obrátit se k prapůvodním rostlinným léčivům.

Na světě se eviduje 380 000 rostlinných druhů, z toho asi 15 000 s léčivými vlastnostmi. V Evropě je známých okolo 1 000 druhů léčivých rostlin, z nich přibližně 800 se tradičně používalo v lidovém léčitelství. V moderní medicíně se využívá přibližně 300, u nás současnosti kolem 150 druhů rostlin. Farmakologická fytochemie zatím zjistila v rostlinách asi 12 000 substancí, z toho přibližně 4 000 alkaloidů. V současnosti až 65% syntetických léků obsahuje rostlinné komponenty (7).

Současné poznatky biofarmacie a farmakokinetiky nás informují o tom, že mnohé syntetické léky neselektivně zasahují i ty orgánové systémy, které nebyly původním onemocněním postihnuté. I v případě, že léčba respektuje aktuální zdravotní stav, individuální odlišnosti, dispoziční faktory a rozdílnou funkční toleranci jednotlivých systémů, respektive celého organismu nemocného, nejsou vzácností druhotné poruchy – iatrogenní poškození léčivými látkami. Závisí na mnoha faktorech, nejen na absorpci, distribuci, metabolismu či eliminaci léku, ale i na rychlosti průniku přes biologické membrány. Tyto děje mohou být ovlivněny různými endogenními, exogenními, farmaceutickými i klinickými faktory. Biologická odpověď organismu na léčbu rostlinnými drogami je všeobecně příznivější a procento nežádoucích vedlejších účinků anebo intoxikací je nižší než při podávání syntetických léčiv, respektive izolovaných účinných látek. Uvedené skutečnosti dostatečně

zdůvodňují nevyhnutelnost renesance fytoterapie. Existuje však i další závažný důvod – a to fakt, že rostlinnými drogami můžeme velmi citlivě léčebně působit i při polymorbiditě. Umožňují to nespočetné kombinace drog, které jsou z terapeutické hlediska dostatečně bezpečné.

V současnosti se medicína nemůže obejít bez podávání vysoce účinných látek (alkaloidů, glykosidů) v izolované formě, s možností přesného dávkování. Souhrnný účinek drogy je kvalitativně odlišný od léčby jednotlivými čistými komponenty. V mnohých případech je vhodnější komplexní působení léčivých látek nacházejících se v droze, kde je účinek alkaloidů, respektive glykosidů modifikovaný a na dosažení terapeutického efektu stačí obvykle její nižší dávky než při izolované látce. I v tomto případě se uvažuje o drogách nebo přípravcích, které jsou z nich titrovány na účinné látky.

Při kombinaci více rostlin se synergickými, případně potencujícími účinky, se dosahuje lepších výsledků než při podávání větší dávky jedné léčivé látky. Takováto léčba je vhodná pro širší terapeutický záběr a menší nebezpečí nežádoucích účinků anebo intoxikace. Aby se nesnížil objem a distribuce základní léčivé látky a tím i její biologická a fyziologická dostupnost v cílových tkáních (např. zhoršením absorpční schopnosti při některých poruchách trávicích orgánů), přidává se k ní vhodná rostlinná droga, zlepšující trávicí a resorpční činnost. Při předpokládaném zpomalení eliminace základní léčivé látky (při poruše funkce vylučovacích orgánů) se podle způsobu vylučování dané látky (např. močí, žlučí, potem) podá adjuvantně i diuretická, choloretická, diaforetická, případně jiná droga.

Při léčbě chronických chorob můžeme snížit škodlivost vedlejších účinků podáváním rostlinných drog. Působí převážně polyvalentně a fyziologicky, a tím napomáhají k normalizaci jednotlivých systémů i k jejich harmonické souhře. Jestliže obsahují stopové prvky, vitamíny a jiné významné složky, působí i nespecificky na posílení obranyschopnosti organismu.

Při dlouhodobé terapii je potřebné rostlinné drogy obměňovat, aby se předešlo kumulaci některých látek (např. pyrrolizidinové alkaloidy) a následné chronické otravě (7).

Léčivé rostliny reprezentují ty druhy rostlin, které se dají buď přímo nebo nepřímo aplikovat v humánní a veterinární medicíně, případně se používají jako suroviny na výrobu léčiv a léčivých přípravků (7).

Léčivý se rozumí léčivé látky nebo jejich směsi anebo léčivé přípravky, určené k podání lidem či zvířatům.

Léčivá látka je látka přírodního nebo syntetického původu, zpravidla s farmakologickým či imunologickým účinkem nebo ovlivňující metabolismus, která slouží k prevenci, léčení a mírnění chorob, určení diagnózy a k ovlivňování fyziologických funkcí.

Léčivé přípravky se získávají technologickým zpracováním léčivých a pomocných látek, jakož i rostlin využívaných pro farmaceutické a terapeutické účely, a to buď samostatně nebo ve směsi, do určité lékové formy, jsou balené ve vhodných obalech, náležitě označené a určené k podání lidem (humánní léčivé přípravky) nebo zvířatům (veterinární léčivé přípravky) (5).

Rostlinná léčiva se mohou vyskytovat v tuhé, polotuhé, tekuté i plynné lékové formě.

Tuhé lékové formy: *tabletae* – tablety, *granulae* – granule, *capsulae* – tobolky, *pulveres* – prášky, *species* – čajové směsi, atd.

Polotuhé lékové formy: *suppositoria* – čípky, *unguentum* – mast, *pasta* – pasta, *cremor* – krém, atd.

Tekuté lékové formy: *solutio* – roztok, *sirupus* – sirup, *decoctum* – odvar, *emulsio* – emulze, *injeabilia* – injekční přípravky, *guttae ophtalmicae* – oční kapky, *aqueae ophtalmicae* – oční vody, atd.

Plynná léková forma: *inhalatoria* – inhalační prostředky (7)

Mateřské rostliny určené pro léčebné cíle se mohou užívat i v čerstvém

stavu. Konzervují se pomocí různým postupů. Úpravou (např. sušením a řezáním) se z nich získává léčivá droga. Čerstvý rostlinný materiál se výhodně stabilizuje lyofilizací – mrazovou sublimací, při které se uchovávají termolabilní sloučeniny. Kromě nejčastějšího konzervování tepelným sušením se také využívá například denaturace vodní parou nebo alkoholem (7).

Definice lékových interakcí není přesně vymezena. V užším pojetí může jít o situace, kdy léčivo nebo jeho účinky jsou alterovány předchozím anebo současným podáním jiného léčiva.

Na širší bázi jde navíc o interakce léků s obsahem diety, s diagnostickými testy a endogenními látkami na nejrůznějších stupních organismu (3).

Stejně jako nežádoucí účinky léčiv jsou lékové interakce podceňovaným zdrojem nemocnosti populace. Opakovaně se v klinických studiích potvrdilo, že s rostoucím počtem užívaných léčiv stoupá také incidence nežádoucích účinků a riziko výskytu lékových interakcí. V jedné studii byl výskyt nežádoucích účinků při průměrné konzumaci 6–10 léků 7%, ale již 40% při současném užívání 16–20 léčiv. V různých studiích byla frekvence výskytu klinicky významných lékových interakcí stanovena na 4,7%; 6,3% resp. 8,8%. Jiná studie zjistila, že přibližně 10% hospitalizací souviselo s farmakoterapií a 4,4% bylo v důsledku lékových interakcí (4).

Z pohledu lékových interakcí skýtají volně prodejná léčiva principiálně stejná rizika jako léky vázané na lékařský předpis. Jedná se o problematiku, která vyžaduje zvýšenou pozornost kvůli lehkomyšlnosti, s níž se někdy k rizikům volně prodejných léčiv přistupuje. Významným článkem v prevenci těchto rizik je lékárník nebo farmaceutická laborantka, kteří při prodeji OTC léčiva (volně prodejné léky) mohou, jsou-li náležitě připraveni, předejít potenciálně závažným lékovým interakcím. Ještě více podceňovanou skupinou z pohledu rizik jsou fytofarmaka, potravinové doplňky a různé složky potravy. Na příkladu extraktu z třezalky nebo grapefruitové šťávy je ale možné si ukázat, že z pohledu lékových interakcí mohou tyto skupiny působit srovnatelná rizika jako léky předepisované na lékařský předpis (4).

Pojmem interakce ve farmaceutické fázi označujeme jednak fyzikální změ-

ny a chemické reakce, které se uskutečňují in vitro při vzájemné reakci více léčiv, léčivých a farmaceutických pomocných látek a také reakce mezi lékovou formou a obalem.

Dříve se farmaceutické interakce označovaly jako inkompatibility. Jednalo se o fyzikálně – chemické vzájemné působení dvou, případně více složek lékové formy, při kterém nastaly nepředvídané a nežádoucí jevy či procesy v době přípravy, při uskladňování anebo při užívání léku. Uvedené inkompatibility mohou nepříznivě měnit pouze fyzikální vlastnosti léčivého přípravku bez podstatného vlivu na jeho terapeutickou hodnotu, v jiných případech mohou ovšem významně ovlivnit jeho účinnost. Inkompatibilita se projeví buď okamžitě – prostřednictvím smysly vnímatelných změn konzistence, homogenity, čirosti, barvy či vůně lékové formy, anebo změny nastanou až v době uskladňování léku. Musí se počítat také s působením skrytých inkompatibilit, při kterých jsou chemické procesy příčinou rozkladu – tedy snížení léčebného efektu – probíhajícího bez viditelných změn.

Současná galenika cílevědomě využívá vzájemné působení léčivých látek, přičemž se zaměřuje na používání pomocných látek při přípravě lékových forem s regulovaným účinkem. Takto využívané interakce přestávají být inkompatibilitami.

Pojem interakce ve farmaceutické fázi má tedy z tohoto pohledu širší význam než pojem inkompatibilita. Můžeme ji chápat jako vzájemné působení složek lékové formy, které v pozitivním anebo negativním směru ovlivňují stabilitu, biologickou dostupnost a účinnost léku (6).

Rovinu farmakokinetických interakcí lze rozčlenit podle etází organismu, kterými látka musí projít, než se dostane k cílovému místu účinku nebo k místu její eliminace. Jde o interakce vznikající při absorpci léků z gastrointestinálního ústrojí, při jejich průniku přes další biologické bariéry, při jejich transportní vazebnosti s krevními elementy (především s plazmatickými bílkoviny), při biochemické přeměně (biotransformaci) a při jejich exkreci.

Absorpce může být ovlivněna např. změnou motility gastrointestinálního traktu. Současné podání farmak a laxancií, která zvyšují a tím i podporují rychlost průchodu obsahu tenkým stře-

vem, má za následek sníženou absorpci pomalu absorbovatelných látek, vyžadujících delší kontakt s absorpčním povrchem určitého segmentu střeva. Naproti tomu látky s anticholinergním účinkem, snižují motilitu a prodlužují vyprazdňování žaludku, čímž dojde ve většině případů ke zpomalení absorpce.

Častým jevem je inhibice nebo indukce metabolismu léčiv. Aby se změna v rychlosti metabolismu projevila klinicky, musí být ovlivněn enzym, který hraje významnou roli v eliminaci dané látky z organismu. Následkem indukce je snížení plazmatické hladiny a pokles účinnosti léků, inhibice naopak vede ke zvýšení plazmatických hladin léků a potenciálním vážným nežádoucím účinkům.

Na exkrečních interakcích v průběhu nefronu se podílí jednak ovlivnění pH glomerulárního ultrafiltrátu a jednak kompetice při aktivním tubulárním přenosu. Závažným interakčním faktorem při exkreci látek je i zásah do elektrolytové rovnováhy. Prolongovaná terapie rostlinami působícími jako laxancia, diuretika či rostlinami s kortikoidním účinkem, může být příčinou hypokalémie. Jestliže tato ztráta draslíku není u pacientů současně léčených digitalisovými přípravky korigována, dochází k senzibilizaci myokardu na kardiotoxika a nebezpečí vzniku arytmií (3).

K farmakodynamickým interakcím dochází na specifických receptorech. Po vazbě na specifický receptor je spuštěn řetězec reakcí, na jehož konci je výsledkem konkrétní účinek podaného léku. U specifického mechanismu účinku léků jde v podstatě o aktivace nebo inhibice enzymových systémů nebo o ovlivnění jevů na aktivních membránách. Receptorem je myšlena makromolekula s vazebnými místy pro konkrétní endogenní nebo exogenní látky. Afinitní místa na receptoru umožňují vytvoření různě aktivního komplexu mezi molekulou účinné látky a molekulou dosud inaktivního receptoru, přičemž intenzita konečné reakce je závislá na vnitřní aktivitě dané látky a na množství vzniklých komplexů nebo na rychlosti jejich vytváření. Při interakcích, vznikajících na této úrovni, jde o soutěžení dvou či více látek o stejný specifický receptor, přičemž rozhodující je vzájemný poměr selektivní afinity mezi těmito látkami a daným recepčním místem a vzájemný



poměr mezi jejich agonistickou či antagonistickou kapacitou. Z příkladů lze uvést interakce související s receptory adrenergního neuronu, tj. interakce mezi látkami, které ovlivňují aktivitu monoaminoxidázy a látkami uvolňujícími adrenergní mediátory z dep. Výsledkem je vystupňování sympatomimetických účinků (3).

V současnosti je terapie pomocí léčivých rostlin velmi rozšířená. Nedávný výzkum ukázal zvýšení o 380% v užívání rostlinných léčivých přípravků v průběhu let 1990–1997. V USA v roce 1998 činila tržba za přípravky z léčivých rostlin 3,87 biliónů dolarů. Z tohoto důvodu je potřebné stanovit potenciální rizika, plynoucí z užívání léčivých rostlin. Významným problémem jsou především možné interakce mezi syntetickými léky a léčivými rostlinami. Se vzrůstající popularitou rostlinných léčivých přípravků stoupá také počet zpráv o výskytu interakcí. Skutečný počet oznámených případů se zdá být nízký, což může vést k mylnému názoru, že výskyt interakcí je ojedinělý. Hlavním problémem je však pravděpodobně neohlášení či neodhalení těchto interakcí. Velká část pacientů, užívajících přípravky na bázi léčivých rostlin, nepovažuje za důležité informovat o této alternativní léčbě svého lékaře.

Výsledkem je fakt, že mnoho interakcí zůstává lékařům utajeno. Lékaři by si měli uvědomit možnost potenciálních interakcí léčivá rostlina – lék a ptát se svých pacientů, zda užívají rostlinná léčiva. K nejpravděpodobnějšímu odhalení interakcí dochází u pacientů, kteří jsou pravidelně monitorováni, mezi něž patří například osoby s antikoagulační terapií. Naopak u ostatních pacientů, kde monitorování není nutně vyžadováno, se interakce mohou vyskytovat, ale k jejich odhalení nedojde (2).

Na základě farmakologické aktivity mohou léčivé rostliny ovlivňovat působení syntetických léčiv. Při jejich současném užívání může dojít k vystupňování, snížení či zrušení klinického účinku léku. Léčivé rostliny mohou také zasahovat do intestinální absorpce léčiv a tímto způsobem zvyšovat či snižovat jejich biodostupnost. Protože naše znalosti o této problematice jsou

nekompletní a důsledky interakcí léčivá rostlina – lék mohou být nebezpečné, je v této oblasti požadován rozsáhlejší a podrobnější výzkum (1).

Zjistit příčinu interakcí je velmi obtížný úkol. Jednou z cest je sledovat užívání rostlinných léčiv a výskyt interakcí v klinických pokusech. Spolehlivější možností je získávat poznatky na základě in vitro a in vivo studií, které jsou zaměřeny na určitou stránku interakcí mezi léky a léčivými rostlinami. Nicméně v současnosti existuje pouze několik těchto výzkumů. Třetí varianta je shromáždit a posoudit přímé důkazy z popsáných případů interakcí a klinických pokusů (1).

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.
Katedra farmakognosie,
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Univerzita Karlova v Praze
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: tumova@faf.cuni.cz

Literatura

1. Ernst E. Possible interactions between synthetic and herbal medicinal products, Part 1: a systematic review of the indirect evidence. *Perfusion* 2000; 13: 4–15.
2. Ernst E. Possible interactions between synthetic and herbal medicinal products, Part 1: a systematic review of the indirect evidence. *Perfusion* 2000; 13: 60–70.
3. Fendrich Z, Květina J. Pokroky ve farmacii – Farmakologické interakce. Praha: Avicenum 1978: 7–24.
4. <http://www.apotex.cz>.
5. Kolektiv autorů. Vybrané právní předpisy z oblasti lékárenství. Česká lékárnická komora Praha 1997; 1998, 2000.
6. Krówczyński L, Rybacki E. Interakcie vo farmaceutickej fáze. Martin: Osveta 1989: 7–10.
7. Mika K. Fytoterapia pre lekárov. Martin: Osveta 1991; 24–26, 68, 72–73, 80, 134.