




Léčivé rostliny



Bylinky?

- ▶ Jak nazýváme správně bylinky?
 - ▶ Je použití bylinek odborně ospravedlnitelné?
 - ▶ Jsou bylinky oblíbené?
- 





Léčivé rostliny



- ▶ Farmakognosie
 - ▶ Původní léčiva
 - ▶ Deriváty – moderní léčiva (NÚ, toxicita, účinnost)
- ▶ Obliba vzrůstá
 - ▶ Nedůvěra v klasickou medicínu
 - ▶ Příklon k přírodě (nevnímání potenciálních rizik)
 - ▶ Výživa – mléko, cukr (paradoxní postoje – vegetariáni vs paleo)
 - ▶ Chemofobie – paradoxní postoje (bezpečnost environmentální vs osobní)



Současný stav


- ▶ Desítky léčivých rostlin s interakčním potenciálem
- 

- 
- 
- ▶ *Hypericum perforatum*
 - ▶ *Ginkgo biloba*
 - ▶ *Piper nigrum*
 - ▶ *Panax ginseng*

- 
- Antikoagulancia
 - Antihypertenziva
 - Antiagregancia
- 



Kam se koukat?

- ▶ Praktické lékárenství
 - ▶ Elektronické informační zdroje (Medline)
 - ▶ THINKherb
- 



Zvýšená pozornost

- ▶ Léčiva se strmou křivkou závislosti účinku na dávce a nízkým terapeutickým indexem, u kterých relativně malé změny koncentrace léčiva v cílovém místě (receptor, enzym) vyvolávají podstatné změny v účinku (např. digoxin, lithium).
- ▶ Látky známé jako induktory nebo inhibitory jaterních mikrosomálních enzymů.
- ▶ Látky metabolizované kinetikou nultého řádu, kde malá interference s kinetikou může vést k výrazným změnám koncentrace v plazmě (např. fenytoin, theofylin).



Zvýšená pozornost

- ▶ Dlouhodobě používané látky s požadavkem precizní kontroly koncentrace v plazmě (např. antiepileptika, antiarytmika, lithium)
- ▶ Polypragmazie, polyfarmakoterapie (např. současné užívání salbutamolu a teofylinu u astmatu zvyšuje riziko srdečních dysrytmií).
- ▶ U těžce nemocných, protože mohou užívat mnoho léčiv – může být obtížné odlišení iatrogenního onemocnění – jejich stav může vést k neschopnosti tolerovat další účinek.
- ▶ U pacientů s výraznými poruchami funkce jater nebo ledvin, hlavních orgánů eliminace léčiv z organismu – u starých nemocných (nad 65 let), kteří často trpí řadou onemocnění.




Důkazy

- ▶ Potvrzené klinickým zkoumáním a studiemi
- ▶ Podložené klinickými zprávami (interakce pravděpodobné, možné, nepravděpodobné)
- ▶ Spekulativní (farmakologické hledisko)
 - ▶ pravděpodobné – založené na potvrzených farmakologických vlastnostech rostlin
 - ▶ možné – založené na možných farmakologických účincích rostlin
 - ▶ spekulativní – založené na farmakologických testech na živočišných organismech
 - ▶ vysoce spekulativní – založené na farmakologických vlastnostech rostlin (in vitro testy)
- ▶ Nepřesné nebo zavádějící – založené na chybných předpokladech o rostlině nebo jejích farmakologických účincích.



Toxicita interakcí

- ▶ Farmakokinetika i farmakodynamika
 - ▶ Mírná, střední a fatální
- 

Toxicita interakcí

- ▶ Kyselina aristolochová obsažená v *Aristolochia sp.* má mutagenní nebo karcinogenní účinky.
- ▶ Meziprodukty metabolismu některých flavonoidů (kvercetin) a alkenylbenzenů (methyleugenol, estragol) mohou být ve výsledku genotoxické (pulegon).
- ▶ Redukcí nitro- skupiny jaterním CYP1A1/2, nebo extrahepatárními peroxidázami vznikají vysoce reaktivní ionty, které reakcí s makromolekulami (DNA, proteiny) mají za následek genovou mutaci v renálních buňkách a karcinogenezi.
- ▶ Interakce způsobené inhibicí CYP byly zjištěny u těchto rostlinných složek:
 - ▶ kapsaicin, glabridin, oleuropein, diallyl-sulfon, resveratrol.



Bezpečnost

- ▶ Británie (výzkum)
- ▶ Farmaceuti: 70 % se zřídka ptalo nebo téměř nikdy neptalo pacientů na užívání komplementární medicíny v případě předpokladu nežádoucích účinků konvenčních přípravků.
- ▶ Konzumenti: 69 % konzumentů přípravků z léčivých rostlin nikdy nekonzultovalo vážné nežádoucí účinky se svým praktickým lékařem.



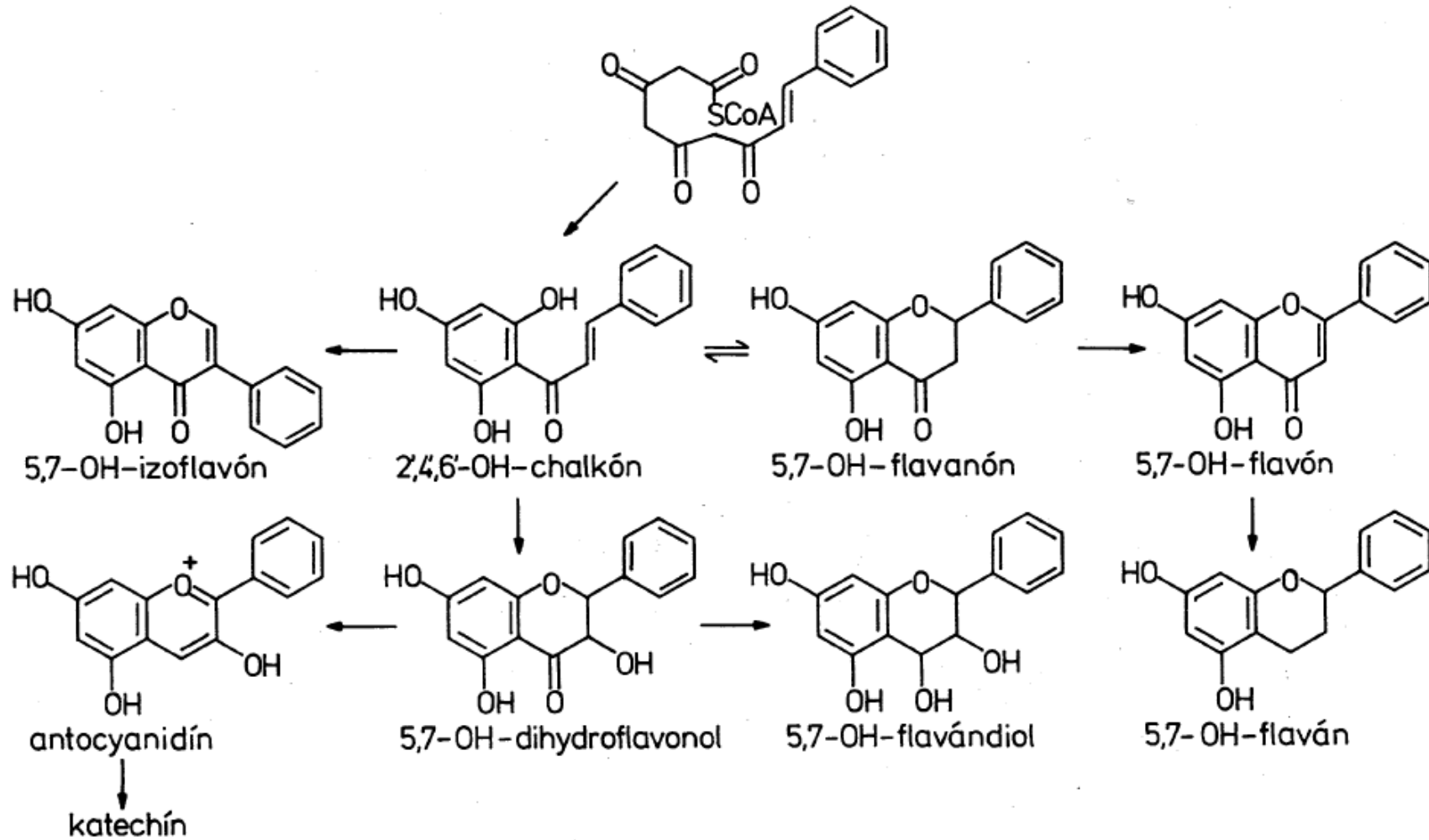
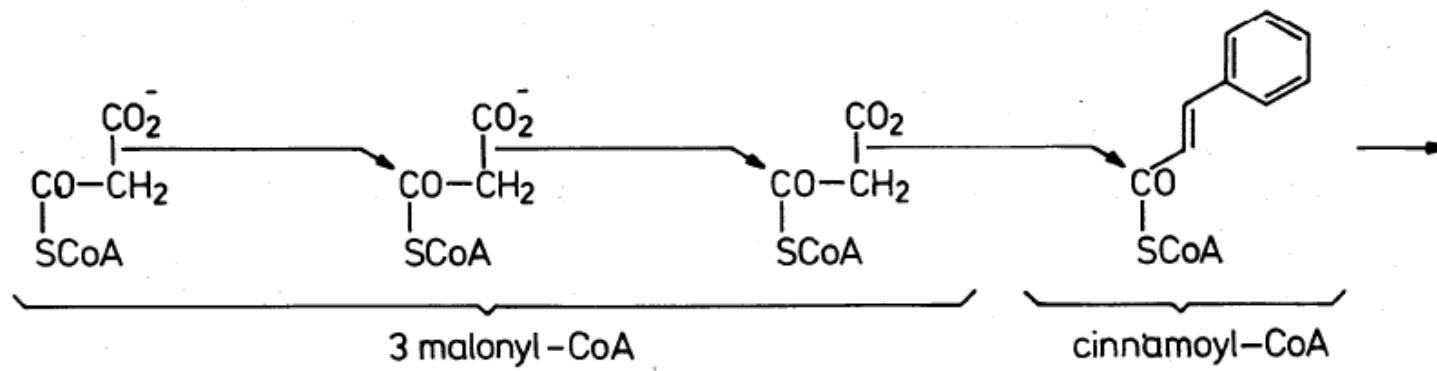
Komunikace (?!)

- ▶ Kdo ji dělá?
- ▶ Kdo ji má dělat?
- ▶ Jak ji dělá?
- ▶ Kdo ji umí?
- ▶ Co pak dělá s informacemi?




Flavonoidy

- ▶ Odvozují se od fenyylpropanu a aktivního acetátu
- ▶ $C_6C_3C_6$
- ▶ Přes chalkon vznikají všechny ostatní typy flavonoidních látek.
- ▶ Cyklizace poly-beta-ketokyseliny a druhý kruh má šikimátový původ.
- ▶ V rostlinách nejčastěji jako glykosidy






Flavonoidy

- ▶ Flavony (apigenin, luteolin, diosmetin)
 - ▶ Flavonoly (kempferol, kvercetin)
 - ▶ Flavanony (Naringenin, hesperetin)
- 




Rutin

- ▶ Co je to za látku?
 - ▶ Jaké má účinky?
 - ▶ Kdy ho používáme?
- 



Rutin

- ▶ 3-ramnoglukozid-5,7,3', 4'-tetrahydroxuflavonol
 - ▶ *Ruta graveolens* (Rutaceae)
 - ▶ Zdroje i zástupci *Fagopyrum*
 - ▶ Léčba hemoragií, hypertenze
- 




Flavonoidy

- ▶ Normalizace permeability kapilár
- ▶ Inhibice hyaluronidázy
- ▶ Diuretické účinky
- ▶ Vazba Ca^{2+} - snižují hemokoagulaci
- ▶ Choleretické, cholagogické a spazmolytické účinky



Flavonoidy

- ▶ Folium betulae (*Betula pendula*, *Betulaceae*)
 - ▶ Folium crataegi (*Crataegus* sp., *Rosaceae*)
 - ▶ Flos sambuci (*Sambucus nigra*, *Loniceraceae*)
 - ▶ Flos tiliae (*Tilia cordata*, *Tiliaceae*)
 - ▶ Flos calendulae (*Calendula officinalis*, *Asteraceae*)
 - ▶ Flos lamii albi (*Lamium album*, *Lamiaceae*)
- 




Flavonoidy

- ▶ Odhady denního příjmu až 1 g
- ▶ Enterohepatální oběh

- ▶ Inhibice P-gp (genistein, hesperidin)
- ▶ Vazba na P-gp – aktivace (vyšší dávky)



Hypericum perforatum

- ▶ Sedativum, adstringens, antidiarhoikum
 - ▶ Kolik má asi interakcí?
- 

Hypericum perforatum


- ▶ Piper methysticum - zvýšení účinku P. methysticum
- ▶ Prokainamid - zvýšená biodostupnost léčiva
- ▶ **Léčiva ovlivňující serotonin - serotoninový syndrom**
- ▶ Kyselina 5-aminolevulinová synergické působení (kazuistika)
- ▶ Anestetika - prodloužení účinku léčiva, hypotenze
- ▶ Barbituráty - potenciace účinku léčiv
- ▶ Gliklazid, rosiglitazon, pioglitazon, repaglinid - snížení AUC
- ▶ Mefenytol - zvýšení clearance léčiva
- ▶ Fenytoin, fenobarbital - zvýšení clearance léčiva
- ▶ Alprazolam, midazolam - snížení AUC léčiva
- ▶ Kofein - zvýšení metabolismu léčiva (ovlivnění metabolismu závisí na obsahu hyperforinu)
- ▶ Nifedipin, verapamil - snížení biodostupnosti léčiva
- ▶ Chlorzoxazon - zvýšení metabolismu léčiva (indukce metabolismu CYP2E1)
- ▶ **Digoxin - snížení absorpce léčiva**
- ▶ Etoposid, ivabradin - indukce metabolismu léčiva zjištěno experimentálně

Hypericum perforatum

- ▶ NNRI, vorikonazol, statiny, inhibitory protonové pumpy, warfarin - snížení účinků léčiv
- ▶ Talinolol - snížení AUC léčiva
- ▶ Tibolon - poškození jater
- ▶ **Cyclosporin, erytromycin, imatinib, indinavir, irinotekan, methadon, orální kontraceptiva - zvýšení plazmatických koncentrací léčiv, nebo clearance léčiv (zjištěno na úrovni klinického testování)**
- ▶ Buspiron, eletriptan, loperamid, nefazodon, nevirapin, phenprocoumon, prednison, teofylin,
- ▶ tryptophan - interakce nejsou blíže popsány zjištěno pomocí kazuistik
- ▶ fexofenadin - snížení C-max
- ▶ Tolbutamid zvýšení hypoglykemických stavů
- ▶ Vorikonazol snížení AUC, zvýšení clearance léčiva
- ▶ **Warfarin – pokles plazmatických hladin**
- ▶ **Železo – inhibice absorpce**



Hypericum perforatum

- ▶ Inhibice uptake neurotransmiterů
 - ▶ Indukce CYP3A4
 - ▶ Indukce p-glp
- 



Ginkgo biloba

- ▶ tolbutamid omezení účinku léčiva 31
- ▶ talinolol - zvýšení C-max
- ▶ **teofylin- vzestup clearance**
- ▶ **valproát, fenytoin - snížení účinku léčiva**
- ▶ nikardipin - snížení hypotenzních účinků
- ▶ diltiazem, nifedipin - zvýšené hodnoty AUC léčiv
- ▶ haloperidol - zvýšení nežádoucích účinků
- ▶ **ibuprofen - prodloužené krvácení**



Ginkgo biloba

- ▶ fenobarbital - zvýšení metabolismu léčiva zjištěno experimentálně
- ▶ propranolol - snížení účinku léčiva zjištěno experimentálně
- ▶ **inhibitory protonové pumpy - indukce metabolismu**
- ▶ ritonavir - snížení koncentrace léčiva
- ▶ thiazidová diuretika - snížení hypotenzních účinků
- ▶ insulin, hypoglykemická léčiva zvýšení clearance léčiva
- ▶ cilostazol, klopidrogel - prodloužení krvácení
- ▶ kyselina acetylsalicylová, rofecoxib, warfarin - interakce blíže nepopsány zjištěno pomocí kazuistik
- ▶ **digoxin - zvýšení AUC léčiva**



Piper nigrum

- ▶ pentobarbital, fenobarbital - prodloužení doby spánku zjištěno experimentálně
- ▶ ampicilin, cefotaxim - zvýšený eliminační poločas zjištěno experimentálně
- ▶ isoniazid - snížená koncentrace léčiva v plazmě zjištěno experimentálně
- ▶ nevirapin - zvýšení AUC léčiva (inhibice CYP3A4)
- ▶ oxytetracyklin - zvýšená biodostupnost léčiva zjištěno experimentálně
- ▶ fenytoin - zvýšené hodnoty AUC



Piper nigrum

- ▶ propranolol - zvýšená absorpce léčiva (AUC po jedné dávce zvýšena dvojnásobně, eliminace nebyla ovlivněna)
- ▶ rifampicin - zvýšení AUC (interakce piperinu ve směsi Trikatu nebyla výrazná)
- ▶ teofylin - zvýšení AUC
- ▶ tyroidní hormony - snížené sérové hodnoty léčiv zjištěno experimentálně
- ▶ indometacin - zvýšení biodostupnosti léčiva zjištěno experimentálně
- ▶ diclofenac - zvýšená biodostupnost/snížená absorpce léčiva
- ▶ oxyfenylbutazon - zvýšení absorpce léčiva



Panax ginseng

- ▶ albendazol, alkohol - zvýšení clearance
- ▶ antidiabetika - snížení postprandiálních hodnot glukózy (klinické i experimentální)
- ▶ warfarin - snížení účinku léčiva (klinické i experimentální)
- ▶ guarana - zvýšené stimulační působení
- ▶ digoxin - falešné zvýšení laboratorních testů
- ▶ IMAO - zvýšená citlivost, bolest hlavy, nespavost (kazuistiky)
- ▶ tamoxifen - inhibice účinku léčiva