

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMAKOGNOZIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

INTERAKCE FLAVONOIDŮ A PŘÍRODNÍCH
KUMARINŮ S KONVENČNÍMI LÉČIVY

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.
Pověřen vedením katedry: PharmDr. Tomáš Siatka, CSc.

Hradec Králové, květen 2018

Tereza Sigmundová

PODĚKOVÁNÍ

Mé poděkování patří především doc. PharmDr. Lence Tůmové, Csc. za odborné vedení, poskytnutí cenných rad, trpělivost a veškerý čas, který mi věnovala při zpracování této práce.

Tato práce byla zpracována za podpory Specifického vysokoškolského výzkumu SVV 260416.

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu.

V Hradci Králové dne:

Podpis:

OBSAH

1 ÚVOD	6
2 CÍL PRÁCE	8
3 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	9
4 TEORETICKÁ ČÁST	10
4.1 Lékové interakce	10
4.1.1 Farmakodynamické interakce	11
4.1.2 Farmakokinetické interakce	11
4.2 Flavonoidy	13
4.2.1 Biologická aktivita flavonoidů.....	14
4.2.2 Osud flavonoidů v organismu	17
4.3 Kumariny	18
4.3.1 Biologická aktivita kumarinů.....	18
4.3.2 Toxicita kumarinů.....	19
5 SPECIÁLNÍ ČÁST	21
5.1 Interakce flavonoidů	21
5.1.1 Farmakokinetické interakce flavonoidů.....	21
5.1.2 Farmakodynamické interakce flavonoidů.....	26
5.2 Interakce vybraných rostlin s obsahem flavonoidů.....	28
5.2.1 Citrusové plody	28
5.2.2 Ginkgo biloba.....	32
5.2.3 Silybum marianum.....	34
5.2.4 Glycine max	36
5.2.5 Vaccinium macrocarpon	38
5.3 Interakce přírodních kumarinů.....	39

5.3.1 Farmakokinetické interakce kumarinů.....	39
5.3.2 Farmakodynamické interakce kumarinů.....	40
5.4 Interakce vybraných rostlin s obsahem kumarinů.....	41
5.4.1 Melilotus officinalis	41
5.4.2 Petroselinum crispum.....	43
5.4.3 Angelica sinensis	43
6 VÝSLEDKY	46
7 DISKUZE.....	58
8 ZÁVĚR.....	61
9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	62

1 ÚVOD

Léčivé rostliny byly používány již od dávných dob pro léčbu řady nemocí a byly prakticky prvními léky, se kterými se člověk setkal. Během několika tisíciletí bylo empiricky, metodou pokus-omyl, nashromážděno obrovské množství poznatků o účincích různých přírodních látek na lidský organismus. Do 18. století byla fytotherapie nejobvyklejší formou léčby. Až bouřlivý rozvoj chemického a farmaceutického průmyslu ve vyspělých zemích v průběhu 19. a 20. století spojený s výrobou syntetických léčiv vytlačil používání bylinných přípravků do ústraní. V současnosti však opět výrazně vzrůstá zájem veřejnosti o přírodní léčiva, a to nejen v rozvojových zemích, ale zejména v průmyslových zemích. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) přibližně 80 % lidí upřednostňuje drogy přírodního původu v systému primární zdravotní péče před syntetickými léčivy. Fytotherapie je totiž všeobecně vnímána jako bezpečnější, dostupnější a cenově výhodnější.^{1,2}

Obecná představa laické veřejnosti, že rostlinné léky jsou zcela bezpečné a nevykazují vedlejší nežádoucí účinky, je mylná. Rostliny obsahují stovky složek, z nichž některé mohou být pro lidský organismus toxické, kancerogenní nebo teratogenní. Fytofarmaka mohou navíc při současném podání se syntetickými léky interagovat a způsobit tak závažné zdravotní problémy. S rostoucí popularitou rostlinných přípravků výskyt těchto interakcí stoupá. U velkého množství fytofarmak není známo jejich přesné složení či mechanismus terapeutického účinku, proto nejsou známy ani mechanismy interakcí s léčivy. Poznatky o interakcích vycházejí ze znalostí očekávané farmakologické aktivity fytofarmaka a léku, záznamů v databázích nežádoucích účinků, spontánních hlášení, studií metabolismu *in vivo* a *in vitro* a klinických studií interakcí *in vivo*.^{3, 4} K nežádoucímu vzájemnému ovlivnění může docházet na mnoha úrovních. Látky obsažené v rostlinách mohou ovlivnit vstřebání léků ze střeva, jejich transport krví, metabolismus i exkreci. Známé jsou i farmakodynamické interakce.

Fytotherapie je převážně určena k léčbě nezávažných zdravotních potíží, v některých případech může být použita jako doplňková nebo souběžná léčba nemocí. V každém případě by však o léčbě jakýmkoliv dalšími přípravky měl vědět lékař i

lékárník, aby mohli kvalifikovaně posoudit, zda jsou užívané kombinace léčiv a bylinných preparátů pro pacienta bezpečné. Fytoterapie byla, je a bezesporu zůstane jednou z možných přínosných a nezastupitelných léčebných metod. Je ale třeba používat ji správným způsobem, tedy užívat správnou rostlinu či přípravek z ní ve správné dávce a ve správný čas.⁵

Flavonoidy a kumariny patří k nejrozšířenějším skupinám sekundárních metabolitů. Vzhledem k jejich širokému působení v organismu a k jejich hojnému rozšíření v přírodě je pravděpodobnost vzniku interakcí s konvenčními léčivy vysoká. Známé jsou interakce několika různých léčiv s grapefruitovou šťávou, u kterých se předpokládá, že furanokumariny a flavonoidy obsažené ve šťávě inhibují isoenzym CYP3A4 a zabraňují tak biotransformaci některých léčiv.

2 CÍL PRÁCE

Cílem této diplomové práce je vypracovat formou rešerše přehled flavonoidů, přírodních kumarinů a léčivých rostlin je obsahujících, které při současném podání interagují s konvenčními léčivy.

3 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ATB	Antibiotika
AUC	Plocha pod křivkou
CNS	Centrální nervový systém
COX	Cyklooxygenáza
CYP450	Cytochrom P450
ER	Estrogenní receptor
EGb 761	Extrakt z <i>Ginkgo biloba</i>
GABA	Kyselina gama-aminomáselná
GSH	Glutathion
INR	Mezinárodní normalizovaný poměr
LDL	Nízkodenzitní lipoprotein
LOX	Lipoxygenáza
MRP	Protein spojený s mnohočetnou lékovou rezistencí
NSAID	Nesteroidní antiflogistika
NK	Nukleové kyseliny
OAT	Přenašeče pro organické anionty
PAF	Faktor aktivující destičky
P-gp	P-glykoprotein
ROS	Reaktivní formy kyslíku
SLC	Přenašeče hydrofilních látek
WHO	Světová zdravotnická organizace

4 TEORETICKÁ ČÁST

4.1 LÉKOVÉ INTERAKCE

Léková interakce je jev, při kterém jeden lék mění účinky druhého léku ve smyslu zvýšení účinku nebo snížení účinku nebo vzniká zcela nový, neočekávaný účinek.⁶ Často jsou závažnou příčinou toxicity a nežádoucích účinků léčiv. Je odhadováno, že přibližně 30 % fatálních následků medikace je způsobeno nevhodnými kombinacemi léčiv.⁷ Vznik lékových interakcí závisí na počtu užívaných léků, použité dávce, délce léčby, genetických predispozicích, přítomnosti současně probíhajícího onemocnění a spolupráci nemocného. Obecně platí, že s narůstajícím počtem souběžně podávaných léků stoupá také nebezpečí výskytu lékových interakcí a incidence nežádoucích účinků. Vysoké riziko je zejména u pacientů vyššího věku z důvodu časté polypragmatie, farmakologických změn doprovázejících proces stárnutí jako je pokles biotransformační funkce jater (snížený průtok krve v. portae) nebo pokles glomerulární filtrace.^{7, 8, 9}

Interakce může vzniknout i kombinací léčiva s doplňky stravy a rostlinnými přípravky (třezalka, *Ginkgo biloba*), potravou či nápojem (grapefruit, mléko, alkohol) nebo vlivem jiných chemických látek z okolí (cigaretový kouř). Je třeba zmínit, že interakce se u každého pacienta mohou projevovat v různé míře a je potřeba je řešit vždy individuálně.^{6, 10}

Lékové interakce mohou být klasifikovány podle různých kritérií. Dle výsledku interakce rozlišujeme žádoucí interakce, jež jsou pro pacienta prospěšné a vedou k očekávanému výsledku, kterým může být zesílení terapeutického účinku (např. kombinace antihypertenziv) či snížení toxického účinku (např. léčba intoxikací). Druhým typem jsou interakce nežádoucí, které mají za následek nedostatečně účinnou léčbu (např. ovlivnění vstřebávání či metabolismu) nebo zvýšení rizika toxicity a nežádoucích účinků. Podle závažnosti dělíme dále nežádoucí lékové interakce na život ohrožující, klinicky významné a klinicky méně významné.¹¹

Dle mechanismu vzniku rozdělujeme lékové interakce na chemické (farmaceutické), farmakokinetické a farmakodynamické. Farmaceutické interakce se

projevují změnami ve vlastnostech lékové formy nebo účinné látky, která má nekompatibilní fyzikální a chemické vlastnosti. K chemickým interakcím dochází většinou mimo organismus, například při přípravě lékové formy před aplikací.¹⁰

4.1.1 Farmakodynamické interakce

Farmakodynamické interakce vznikají, dochází-li k přímému působení interagujících látek na stejné cílové makromolekuly, nejčastěji receptory, nebo nepřímo ovlivněním postreceptorových dějů. Žádoucí i nežádoucí interakce, vznikající na farmakodynamické úrovni, mají podobný mechanismus vzniku. Může jít o:

- a) *kompetitivní antagonismus*, kdy látky soutěží o vazebné místo na receptoru (př. morfin a naloxon na opioidních receptorech)
- b) *nekompetitivní antagonismus*, při kterém antagonist blokuje přenos signálu od receptoru (př. blokátory Ca^{2+} kanálu zabraňují vstupu vápenatých iontů do hladkosvalové buňky a blokují tak kontrakci vyvolanou jinými látkami)
- c) *parciální agonismus*, při němž parciální agonista ani v nejvyšší koncentraci nezpůsobí maximální efekt a může kompetitivně inhibovat odpovědi vyvolané čistými agonisty (př. buprenorfin na opioidních receptorech)^{7, 10}

4.1.2 Farmakokinetické interakce

Farmakokinetické interakce představují vzájemné střetávání léčivých látek v biologických systémech při jejich cestě k cílovému místu účinku a při jejich bioeliminaci. Dochází ke změnám v absorpci, distribuci, metabolismu a exkreci léčiva. Příčinou těchto změn je tvorba nevstřebatelných komplexů, kompetice o přenašeče v krvi či ovlivnění metabolických enzymů a efluxních transportérů.¹¹

Interakce na úrovni absorpce

Při podání léčiva perorálně závisí míra jeho absorpce na mnoha faktorech jako je léková forma, rozpustnost léčiva v lipidech, pH segmentů trávicího traktu, motilita střev nebo střevní mikroflóra. Lékové interakce mohou ovlivnit jak rychlost, tak rozsah absorpce, většina těchto interakcí je však klinicky méně významná. Riziko existuje hlavně u léčiv s úzkým terapeutickým indexem nebo s nízkou biodostupností, kdy snížené množství vstřebaného léčiva může být příčinou neúčinné léčby a zvýšená

absorpce naopak může vést k vystupňovaným farmakologickým účinkům včetně toxických. K interakcím na úrovni absorpce může dojít několika způsoby. Nejčastějším z nich je vznik nevstřebatelných komplexů např. při současném podání antacid a tetracyklinových ATB. Dalším způsobem je ovlivnění fyziologických funkcí trávicího traktu např. laxativy, kdy je sníženo vstřebávání ostatních léčiv zkrácením času expozice léčiva ve střevě.¹²

Interakce na úrovni distribuce

Farmakokinetické interakce na úrovni distribuce vznikají vzájemným vytěsňováním léčiv z vazby na plazmatické bílkoviny v krvi, které plní roli přenašečů. Týkají se hlavně léčiv, která jsou vázána z více než 90 % (slabě kyselá léčiva – warfarin, kyselina acetylsalicylová).

Interakce na úrovni metabolismu

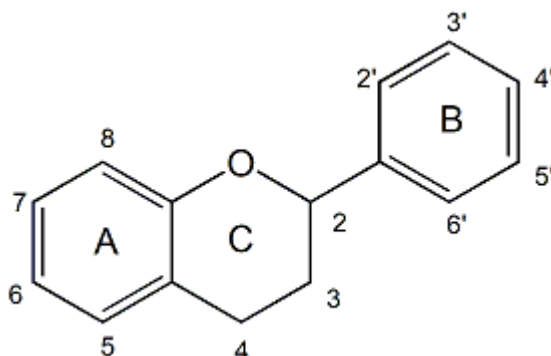
Z farmakokinetických interakcí je zdaleka nejdůležitějším mechanismem ovlivnění biotransformace léčiv. Více než 60 % léčiv je metabolizováno v lidském organismu za katalýzy isoenzymy cytochromu (CYP) P450 lokalizovaných zejména v játrech, ale také v tenkém střevě, plicích, mozku a ledvinách. V lidském genomu bylo doposud nalezeno 59 cytochromů P450, z toho jsou prozkoumány především ty formy, které se podílejí na metabolismu cizorodých látek včetně léčiv. Nejvíce léků se metabolizuje na CYP3A4 (zde je metabolizován např. simvastatin), dále na CYP2D6 (metoprolol) nebo CYP2C9 (warfarin).¹³ Léčiva vystupují vůči enzymům CYP450 jako substráty, induktory nebo inhibitory. V důsledku enzymatické indukce se zvýší biotransformační aktivita a tím se zrychlí odbourávání léčiva a sníží se jeho koncentrace v plazmě i terapeutický účinek. Ke známým induktorům patří například karbamazepin, rifampicin, fenytoin, ale i cigaretový kouř nebo třezalka. Při druhém z možných interakčních mechanismů, tj. při enzymové inhibici, je zpomaleno odbourávání léčiva, a to může vyústit ve zvýšenou nebo prodlouženou farmakologickou (i toxikologickou) reakci. Mezi významné biotransformační inhibitory patří např. blokátory Ca²⁺ kanálů (diltiazem, verapamil), amiodaron, makrolidová antibiotika (erythromycin, klarithromycin) nebo grapefruitová šťáva.¹¹

Interakce na úrovni exkrece

Na exkreci léčiv ledvinami se samostatně nebo v kombinaci podílejí 4 základní děje: glomerulární filtrace, pasivní zpětná difuze, aktivní tubulární sekrece a aktivní tubulární reabsorpce. Léky vylučující se ledvinami vytvářejí interakce sdílením společných transportních mechanismů (př. souběžné užívání NSAID s lithiem).¹⁰

4.2 FLAVONOIDY

Flavonoidy patří mezi nejznámější sekundární metabolity rostlin díky všudypřítomnému výskytu a velkému počtu zástupců a jejich strukturních typů. V současnosti je známo přes 4000 flavonoidních látek a jejich seznam stále narůstá. Chemicky jsou odvozeny od flavanu (2-fenylchromanu), tvořeného dvěma aromatickými kruhy A, B a jedním pyranovým kruhem C kondenzovaným s kruhem A.^{14, 15}



Obr. č. 1: Základní struktura flavonoidů¹⁵

V přírodě se flavonoidy vyskytují převážně ve formě glykosidů, kdy jsou k molekulám přes hydroxylové zbytky napojeny různé cukerné zbytky, které zvyšují rozpustnost ve vodě. V rozpuštěné glykosylované formě se kumulují v buněčné šťávě vakuol a mohou způsobovat zabarvení plodů, květů a někdy i listů. Barevné i nebarevné flavonoidy mají schopnost pohlcovat UV záření a působí tak protektivně na některé části rostlin např. fotosyntetický aparát listu.¹⁶

Dle substituce základního skeletu chemické struktury rozlišujeme několik strukturních typů flavonoidů. Nejvýznamnější jsou *flavanony* (hesperidin, naringenin), *flavony* (apigenin, luteolin), *flavonoly* (kvercetin, rutin) a *flavanoly* neboli *katechiny*.¹⁵

Zvláštní skupinou látek biogeneticky odvozených od flavonoidů jsou anthokyany, glykosidové, ve vodě rozpustné, barevné 2-fenylchromenolové deriváty. Bývají zodpovědné za zbarvení částí rostlin do odstínů červené, fialové až modré. Intenzita jejich zbarvení a chemická stabilita je ovlivněna chemickou strukturou, konkrétně počtem a polohou hydroxylových a methylových skupin, připojenou cukernou složkou a její acylací. Kromě chemické struktury má vliv také hodnota pH okolního prostředí, koncentrace, teplota, přítomnost kopigmentů a další faktory. Ve vodném prostředí se přírodní anthokyany chovají jako pH indikátory. Při nižších hodnotách pH jsou červené, v neutrálních hodnotách modrají a v zásaditém prostředí jsou bezbarvé.¹⁷

Flavonoidům příbuznou skupinou sekundárních metabolitů typických pro čeleď Fabaceae jsou isoflavonoidy, u nichž je fenylový zbytek vázaný v poloze C-3 chromanu. Konfigurace jejich molekul je blízká etradiolu, proto v organismu vykazují estrogení aktivitu. Řadíme je mezi tzv. fytoestrogeny.¹⁵

4.2.1 Biologická aktivita flavonoidů

Antioxidační aktivita

Nejlépe popsanou vlastností téměř každé skupiny flavonoidů je jejich schopnost působit jako antioxidanty. Buňky a tkáně v organismu jsou nepřetržitě ohrožovány poškozením způsobeným volnými radikály a reaktivními formami kyslíku (ROS), které vznikají při normálním metabolismu kyslíku nebo jsou vyvolány exogenním poškozením. Oxidační stres byl implikován v patogenezi valné většiny, ne-li všech lidských chorob a podílí se i na fyziologickém stárnutí organismu. Mechanismy, kterými volné radikály interferují s buněčnými funkcemi, nejsou plně pochopeny, ale pravděpodobně jedna z nejdůležitějších událostí je peroxidace lipidů, čímž dochází k poškození buněčné membrány. Toto buněčné poškození vede ke změně osmotického tlaku buňky, k otokům a nakonec ke smrti buněk. Volné radikály mohou dále přitahovat různé zánětlivé mediátory, což přispívá k celkové zánětlivé reakci a poškození tkání. Za normálních podmínek jsou ROS z buňky likvidovány enzymy jako je superoxiddismutáza (SOD), kataláza nebo glutathionperoxidáza (GSH), ale také endogenními neenzymatickými antioxidanty, jako je glutathion, kyselina askorbová a

α -tokoferol. Zvýšená produkce ROS během poranění a nemocí vede ke spotřebě a vyčerpání endogenních antioxidačních možností. Flavonoidy potom mohou mít aditivní antioxidační účinek.^{18, 19}

Antioxidační aktivita flavonoidů závisí na uspořádání funkčních skupin na základní chemické kostře. Konfigurace hydroxyly na kruhu B flavanu je nejdůležitějším faktorem pro vychytávání ROS, poněvadž vysoce reaktivní OH-skupina poskytuje volnému radikálu vodík a deaktivuje ho tak. Nově vznikající flavonoidní radikál je stabilní a méně reaktivní. Proces probíhá podle rovnice: $F(OH) + R\bullet \rightarrow F(O\bullet) + RH$.¹⁹

Flavonoidy jsou silnými antioxidanty *in vitro*, ne vždy je však možno potvrdit jejich účinek v živém organismu, a to především v důsledku jejich rozsáhlého metabolismu. Obecně vzato vykazují metabolity flavonoidů nižší antioxidační aktivitu než jejich mateřské sloučeniny nebo nemají aktivitu žádnou.¹⁸

Protizánětlivé působení

Zánět je biologický proces probíhající v reakci na poškození tkáně, mikrobiální infekci či chemické dráždění. Zánět je iniciován migrací buněk imunitního systému z krevních cév a uvolněním mediátorů v místě poškození. Následuje uvolňování ROS a prozánětlivých cytokinů. Někteří zástupci flavonoidů významně ovlivňují funkci imunitního systému a zánět. Většina se uplatňuje se při vychytávání volných radikálů, někteří (např. chrysin, kurkumin) působí inhibičně na enzymy prostaglandinové kaskády cyklooxygenázu (COX) a lipooxygenázu (LOX), které jsou zodpovědné za produkci prostaglandinů a leukotrienů jako mediátorů zánětu. Dalším možným protizánětlivým mechanismem flavonoidů je jejich schopnost inhibovat degranulaci neutrofilů.²⁰

Protinádorová aktivita

Nádorové buňky se od zdravých buněk liší nekontrolovatelnou proliferací a invazivním růstem. Příčinou je ztráta schopnosti odpovídat na signály způsobující buněčnou smrt (apoptózu). Studie naznačují, že přírodní flavonoidy jako kvercetin nebo apigenin mají inhibiční účinek na růst různých druhů rakovinných buněk. Přesné mechanismy odpovědné za protinádorový účinek flavonoidů však nejsou stále plně pochopeny. K antikarcinogenním aktivitám přispívá zmírnění oxidativního poškození,

inaktivace karcinogenu, inhibice proliferace, podpora diferenciaci, indukce zastavení buněčného cyklu a apoptózy.²¹

Antitrombotický efekt

Agregace trombocytů přispívá jak k chronickému rozvoji aterosklerózy, tak k akutní tvorbě trombů, následované embolizací zúžených tepen. Vybrané flavonoidy, jako je kvercetin, myricetin a katechiny, jsou účinnými inhibitory agregace destiček. Antitrombotický účinek fenolových, flavonoidních sloučenin je dán především zmíněným ovlivněním agregace krevních destiček, dále snížením syntézy protrombotických mediátorů, snížením exprese adhezních molekul a možná i ovlivněním tvorby NO cévním endotelem.²²

Venoprotektivní účinky

Rutin je flavonoid s protiedémovým (snižuje propustnost kapilár) a protizánětlivým účinkem. Dobře doložené venoprotektivní působení vykazuje i diosmin nebo hesperidin. V léčbě žilní nedostatečnosti se využívají kombinované přípravky s obsahem těchto flavonoidů (př. Detralex).²³

Estrogenní aktivita

Jak již bylo zmíněno, isoflavonoidy mohou působit na estrogenní receptory na základě chemické podobnosti estrogenům. V přírodě jsou velmi úzce lokalizované do čeledi Fabaceae (bobovitě), kam náleží např. sója luštinatá (*Glycine max*). Přesto je však jejich význam dalekosáhlý, disponují řadou biologických aktivit, které mohou být pro lidský organismus prospěšné (estrogenní účinek). Přinášejí však i určitý nepříznivý efekt (rozvoj některých neoplazmat). Jejich uplatnění v organismu závisí na fyziologickém stavu organismu, stáří, rase a dalších faktorech.¹⁵

Isoflavonoidy jako přírodní estrogeny se na rozdíl od savčího estradiolu, který má afinitu hlavně k receptorům ER α přítomných v prsní a děložní tkáni, váží především na ER β , které se nacházejí v kostech a epitelu krevních kapilár. Jejich působení je výraznější u žen v menopauze, u kterých je omezeno působení endogenních ženských hormonů. Prostřednictvím ovlivnění estrogenových receptorů působí stimulačně na kostní tkáň a uplatňují se tak v prevenci osteoporózy. Mají příznivý vliv na kardiovaskulární systém, kde zabraňují rozvoji aterosklerózy díky schopnosti snižovat

hladiny LDL cholesterolu v krvi a inhibici lipoxygenázy. Dále snižují riziko hormonálně závislých nádorů jako je např. karcinom prsu. Řada studií prokázala, že u žen v jihovýchodní Asii je obecně nižší výskyt klimakterického syndromu, osteoporózy a kardiovaskulárních chorob. Je tomu tak pravděpodobně z důvodu konzumace potravin s vysokým obsahem fytoestrogenů, především sóji, v této oblasti. Mezi známé zástupce fytoestrogenů z řad isoflavonoidů patří biochanin, daidzein, genistein a glycitein.²⁴

4.2.2 Osud flavonoidů v organismu

Vzhledem k širokému rozšíření, vysoké koncentraci v rostlinách a množství biologických účinků flavonoidů stále více roste zájem o jejich studium. Zatím je však známo poměrně málo informací o tom, jak a v jakém množství jsou flavonoidy vstřebávány ze střeva, jak jsou metabolizovány a vylučovány z organismu.

Absorpce flavonoidů uvolněných z potravy žvýkáním závisí na jejich fyzikálně chemických vlastnostech, jako je velikost molekuly, konfigurace, lipofilita, rozpustnost a acidobazické vlastnosti. Glykosidy jsou považovány za příliš hydrofilní na to, aby byly absorbovány z tenkého střeva pasivní difuzí. Hydrolytické štěpení na aglykon a cukernou složku začíná nejspíš již v ústní dutině za katalýzy glukosidáz ve slinách, pokračuje účinkem enzymů pankreatických šťáv a tenkého střeva. Aglykony mají lipofilnější charakter a procházejí přes střevní membránu difuzí. Hydrolýza sacharidové složky však není nutnou podmínkou absorpce všech flavonoidů. V případě, že cukernou složku tvoří glukózový zbytek, může dojít k transportu celého glykosidu do střevního lumen pomocí Na^+ závislého glukózového přenašeče (SGLT-1).

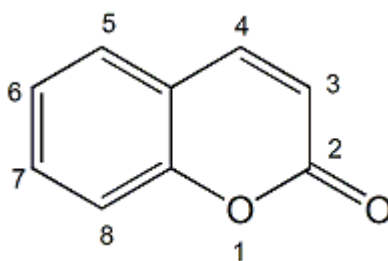
Významný podíl přijatých flavonoidů je v tlustém střevě metabolizován pomocí střevních bakterií, jež mají schopnost hydrolyzovat glykosidy a současně mohou degradovat uvolněné aglykony na menší molekuly, jako jsou fenolické a aromatické kyseliny, které se poté mohou stát biologicky dostupnými.^{19, 25, 26}

Po absorpci jsou flavonoidy vázány na albumin transportovány krví do jater, kde podléhají fázi I a II metabolismu. Fáze I zavádí do molekuly polární skupiny a připravuje ji pro další fázi - konjugaci. Uplatňuje se zejména oxidace pomocí CYP450-monooxygenázového systému, dále redukce nebo hydrolýza. Přirozeně se vyskytující flavonoidy již většinou polární skupiny obsahují, proto jsou rovnou glukuronidovány,

sulfatovány nebo konjugovány s glycinem. Takto konjugované polární molekuly mohou být vyloučeny z organismu močí ledvinami.²⁷

4.3 KUMARINY

Kumariny zahrnují širokou skupinu fenolických látek nacházejících se v rostlinách jako produkty sekundárního metabolismu. Chemicky se řadí mezi benzopyrony, z nichž všechny se sestávají z benzenového kruhu kondenzovaného s pyronovým kruhem. V současnosti je známo zhruba 1300 kumarinových sloučenin. Typické jsou zejména pro rostlinné čeledi Apiaceae, Fabaceae, Asteraceae nebo Poaceae, lze je však nalézt i v některých houbách nebo bakteriích. Velký zájem o tyto sloučeniny vyplývá z jejich biologických aktivit proti různým patologickým stavům, což vedlo k vývoji několika syntetických léků, zejména s antitrombotickým účinkem (př. warfarin).²⁸



Obr. č. 2: Základní struktura kumarinů²⁸

Podobně jako flavonoidy lze kumariny rozdělit do několika skupin dle chemické struktury: *jednoduché kumariny*, *furanokumariny* nazývané také jako psoraleny a *pyranokumariny* (k aromatické části molekuly mají přikondenzovaný další heterocyklus), *dikumariny* a *trikumariny* (vznikají spojením dvou nebo tří kumarinových jednotek), *kumarinolignany* (jsou složeny z kumarinové a fenylypropanové části) a *isokumariny* (deriváty 3,4-benzo-2-pyronu).²⁸

4.3.1 Biologická aktivita kumarinů

Farmakologické a biochemické vlastnosti, kterými se jednotlivé kumariny prezentují, závisí na charakteru substituce aromatického jádra.

Dikumarol, látka původně získaná ze zkaženého sena komonice bílé, se používá pro zpomalení srážení krve a léčení tromboembolických poruch. Dikumarol vzniká

činností některých plísní z kumarinu, který se běžně vyskytuje v rostlinách. Antikoagulační aktivita dikumarolu je dána antagonistickým působením vůči vitamínu K, který je důležitým kofaktorem při syntéze některých koagulačních faktorů (faktoru II, VII, IX, X) a antikoagulačních faktorů (protein C, protein S a protein Z). Je však nutno podotknout, že antikoagulační působení přirozeně se vyskytujících kumarinů je velmi slabé.^{28, 29}

Neméně důležitý je protizánětlivý efekt některých kumarinů. Zástupci dihydroxykumarinů (eskuletin, fraxetin) vykazují inhibiční aktivitu vůči COX a LOX a zabraňují tak rozvoji zánětu. Díky přítomnosti donorového vodíku v molekule mají navíc schopnost zhaset volné radikály a tím brání oxidativnímu poškození tkání.

Kumariny působí také na CNS. Pozitivní modulace GABA_A receptoru jako možné vysvětlení sedativního, antikonvulzivního a spasmolytického účinku bylo pozorováno např. u ostholu.¹⁴

U řady kumarinů byla také zjištěna významná antibakteriální aktivita. U sloučenin s rozsáhlými uhlovodíkovými substituenty, jako např. ammosinol a ostrutin byla objevena aktivita proti G⁺ bakteriím.²⁸

Byly zjištěny také fotosenzitivní vlastnosti některých furanokumarinů, které silně absorbují UV záření. Těchto vlastností se využívá ve fototerapii kožních onemocnění, například poruch pigmentace (vitiligo) a lupénky.¹⁴

4.3.2 Toxicita kumarinů

Jedním z možných problémů kumarinových sloučenin je tvorba 3,4-kumarinových epoxidů při metabolizaci na CYP 450. Za normálních podmínek jsou reaktivní meziproducty metabolismu detoxifikovány metabolickými reakcemi fáze II, jako je konjugace s glutathionem (GSH). GSH přispívá k odstraňování ROS a xenobiotik za katalytického působení GSH-S transferáz a GSH peroxidáz. U chronických alkoholiků či např. u akutních intoxikací paracetamolem je množství glutathionu nedostatečné a toxicita epoxidových meziproductů se tak zvyšuje. Mohou se pak kovalentně vázat na intracelulární proteiny nebo DNA a vyvolat až hepatocelulární nekrózu.³⁰

Všechny okolnosti spojené s rizikem hepatotoxicity kumarinů nejsou dosud úplně objasněny. Aby se předešlo těmto škodlivým účinkům, byly syntetizovány deriváty s výhodnějšími vlastnostmi - 4-methylkumariny, u nichž methylová skupina zabráňuje metabolizaci na toxické epoxidové produkty.

Některé látky ze skupiny furanokumarinů se vyznačují tzv. fototoxicitou, tj. schopností působit jako fotosenzibilizátory. Fototoxicita patří k běžným kožním reakcím, vznikajícím po lokální či celkové aplikaci fotoaktivního léčiva a následném ozáření sluncem. Nežádoucí kožní změny jsou zapříčiněny složitými fotochemickými a fotobiologickými mechanismy spojenými s tvorbou volných radikálů a ROS, které mohou interagovat s makromolekulami (NK, proteiny) a poškozovat buňku. Jak bylo již zmíněno, fotosenzitivních vlastností furanokumarinů se v medicíně využívá k léčbě psoriázy nebo vitiliga.³¹

5 SPECIÁLNÍ ČÁST

5.1 INTERAKCE FLAVONOIDŮ

Flavonoidy jsou široce přítomny v lidské stravě a jejich denní příjem se pohybuje v rozmezí 3-70 mg v závislosti na stravovacích návycích jedince a oblasti, ve které jedinec žije. Mezi významné zdroje flavonoidů patří ovoce (jablka, citrusové plody), zelenina (cibule), obiloviny, luštěniny, čokoláda a rostlinné nápoje, jako jsou ovocné a zeleninové šťávy, čaj a víno. Rozsáhlé biomedicínské důkazy naznačují, že flavonoidní sloučeniny mohou přispívat k prevenci kardiovaskulárních onemocnění, rakoviny, osteoporózy, diabetu, neurodegenerativních onemocnění a mnoha dalších.³² Bylo prokázáno, že příjem flavonoidů ve stravě nebo výživových doplncích může ovlivňovat farmakodynamiku a farmakokinetiku současně užívaných léčiv.

5.1.1 Farmakokinetické interakce flavonoidů

Stejně jako s léčivy je s flavonoidy v těle zacházeno jako s cizorodými látkami (xenobiotiky). Na jejich metabolismu a transportu se podílejí stejné enzymové a přenašečové systémy, díky čemuž jsou flavonoidy potenciálními modulátory farmakokinetických parametrů léčiv.

ABC (ATP binding cassette) transportéry je nadrodina transmembránových proteinů schopných přenášet bioaktivní sloučeniny převážně ven z buněk v rámci distribuce látek do jiných orgánů nebo vylučování z organismu za spotřeby molekuly ATP. K efluxním ABC transportérům řadíme P-glykoprotein (P-gp), MRP (multidrug resistance related protein) a BCRP (breast cancer resistance protein). P-gp, MRP a BCRP prostupují apikální membrány různých orgánů, jako jsou střeva, játra a ledviny. Díky své efluxní aktivitě hrají důležitou roli v omezení vstupu xenobiotik do organismu. Výzkumy ukazují, že se flavonoidy váží na ABC transportéry a mohou ovlivnit absorpci léčiv ve střevě, jejich distribuci v organismu či biliární vylučování.^{33, 34, 35} Nedávná studie, zaměřená na transport ritonaviru do centrálního systému *in vitro* na mikrovaskulárních endoteliálních buňkách lidského mozku (HBMEC) a *in vivo* na myších modelech, prokázala zvýšenou intracelulární kumulaci a lepší dostupnost

ritonaviru v mozkové tkáni při současném podání s kvercetinem oproti samostatnému podání.³⁶

Zároveň je zkoumána modulace efluxních transportérů nádorových buněk flavonoidy. Kvercetinu a dalším flavonoidním sloučeninám je připisována antikancerogenní aktivita. Mimo jiné jsou schopné inhibovat eflux protinádorových léčiv ABC transportéry a zajistit tak jejich vyšší dostupnost v nádorových buňkách. V *in vitro* studii byly buňky exprimující MRP vystaveny působení daunorubicinu, cytostatika ze skupiny anthracyklinových antibiotik, společně s kvercetinem. Aktivita kvercetinu vedla k poklesu efluxu daunorubicinu a zároveň ke zvýšení jeho intracelulární koncentrace.³⁷

Interakce na ABC přenašečích jsou nejčastěji studovány *in vitro* na kultivovaných epiteliálních buňkách (Caco-2, MDCK buňky), při čemž se porovnává vliv specifických inhibitorů ABC transportérů (př. verapamil) a flavonoidů. Je však třeba si uvědomit, že v lidském organismu probíhají tyto procesy mnohem komplexněji a je složité využít výsledky z *in vitro* a zvířecích studií pro přímé vyvození závěrů o působení flavonoidů na ABC transportéry člověka.

Další rozsáhlou skupinou transportérů, která může být ovlivněna činností flavonoidů, jsou SLC (solut carrier) transportéry zahrnující OATP (polypeptid transportující organické anionty) a OAT (transportér organických aniontů). Na rozdíl od ABC přenašečů ke své činnosti nepotřebují ATP a zaměřují se hlavně na uptake širokého spektra xenobiotik i endogenních látek. V roce 2002 byla zaznamenána interakce mezi fexofenadinem, minimálně metabolizovaným antihistaminikem, a grapefruitovým džusem. Na zdravých dobrovolnících byl testován efekt grapefruitového džusu na efluxní transportér P-gp. Výsledky ale ukázaly neočekávaný pokles hladin fexofenadinu. Tento zdánlivě paradoxní účinek byl pozorován i v dalších čtyřech nezávislých klinických studiích v následujících pěti letech. Později byl tento jev vysvětlen tak, že flavanony (naringin, hesperidin) obsažené v grapefruitovém džusu inhibují přenašeč OATP, zabraňují tak absorpci fexofenadinu a snižují jeho biodostupnost.^{38, 39}

Flavonoidy v organismu vedle přenašečových systémů rovněž interagují s enzymy. Zvláště důležité jsou enzymy cytochromu P450, které zajišťují biotransformaci řady xenobiotik i endobiotik. Existují dva základní způsoby ovlivnění těchto enzymů. Indukce enzymů a stimulace jejich aktivity flavonoidy může vést buď k urychlení eliminace z těla a ztrátě terapeutického účinku, nebo má-li léčivo charakter proléčiva, dochází ke zvyšování přeměny na aktivní formu a k urychlení účinku. Flavonoidem zprostředkovaná inhibice enzymů může buď blokovat vylučování léčiva a způsobit akumulaci léčiva v těle, nebo zabránit konverzi prekurzoru na aktivní sloučeninu. Jinými slovy, flavonoid-lékové interakce na CYP450 mohou vést ke ztrátě terapeutického účinku nebo naopak k předávkování léky, při čemž obě situace mohou být život ohrožující. Vzhledem k tomu, že isoforma CYP3A4 je zodpovědná za metabolismus velkého množství léčiv a jiných komponent, je efektu flavonoidů na tento enzym přičítán velký význam s ohledem na interakce flavonoid-léčivo.⁴⁰

V následující části budou uvedeny vybrané příklady, které ilustrují rozsah možných interakcí flavonoidů.

Flavonoidy + cyklosporin

Cyklosporin, imunosupresivum s úzkým terapeutickým indexem, je substrátem P-glykoproteinu a CYP3A4. Bylo prokázáno, že některé flavonoidy mohou svou aktivitou ovlivnit jeho farmakokinetiku a biodostupnost.

Několik studií na zvířatech ukázalo snížení hladin cyklosporinu. Například při jednorázové dávce kvercetinů a jeho glykosidu rutinu se snížila expozice cyklosporinu o 43 % respektive 57 % u myší.⁴¹ Podobné závěry přinesla i studie sledující vliv ginkga a cibule.⁴² V případě další studie podávání morušových plodů s vysokým obsahem flavonoidů rovněž vyústilo v redukcii hladin cyklosporinu. Zároveň bylo ale provedeno stanovení modulace P-gp a CYP3A4 plody morušovníku *in vitro*, v němž bylo prokázáno inhibiční působení. Výsledky *in vivo* a *in vitro* byly tedy nesouhlasné.⁴³ Nejasná byla i studie, ve které jednotlivé flavonoidy baicalein a baicalin izolované z rostliny *Scutellaria baicalensis* významně zvýšily množství cyklosporinu v krvi myší, ale extrakt z *S. baicalensis* obsahující kromě těchto dvou flavonoidů i další látky ukázal

snížení koncentrace. Možným vysvětlením může být celkový smíšený účinek složek extraktu a zároveň nízké koncentrace baicalinu a baicaleinu.⁴⁴

Důkazy interakce mezi flavonoidy a cyklosporinem jsou z velké části omezeny na experimentální data získaná ze zvířecích studií. Ačkoli není doporučováno vyhnout se souběžnému užívání, flavonoidní přípravky mohou způsobit méně stabilní koncentrace cyklosporinu v krvi. Cyklosporin je léčivo s úzkým terapeutickým indexem a jeho absorpce je ovlivněna řadou činitelů (včetně flavonoidů), proto je vždy nutné pacienty ho užívající pečlivě monitorovat.

Flavonoidy + digoxin

Digoxin je látka ze skupiny digitalisových glykosidů, zlepšuje funkci srdce jako pumpy tím, že zesiluje sílu jeho stahu a zpomaluje tepovou frekvenci. Má podobně jako předchozí látka velmi úzký terapeutický index a je náchylný k lékovým interakcím, vyžaduje proto vždy pečlivou optimalizaci dávkovacího režimu u jednotlivých pacientů. V křížové studii byl třem prasatům perorálně podáván digoxin (20 µg/kg) souběžně s kvercetinem (50 mg/kg) nebo bez něj (kontrolní skupina dalších tří prasat). Kombinace neočekávaně vedla k náhlé smrti dvou prasat během 30 minut od aplikace digoxinu. U mrtvých zvířat byla po 20 minutách naměřena 2,6-násobně vyšší hladina digoxinu než u kontrolní skupiny.⁴⁵ Kvercetin tedy může výrazně zvýšit absorpci digoxinu. Předpokládá se, že je to způsobeno inhibicí intestinálního P-gp. Tento předpoklad potvrzuje *in vitro* studie na Caco-2 buňkách, která zkoumala inhibiční vliv kvercetinu na P-gp za použití digoxinu jako modelového substrátu P-gp.⁴⁶

Flavonoidy + statiny

Transportéry OATP2B1 a OATP1A2 exprimované v apikální membráně lidských enterocytů významně přispívají k intestinální absorpci statinů. Na katedře farmakologie a toxikologie naší fakulty byla nedávno provedena *in vitro* studie zaměřená na hodnocení inhibiční účinnosti vybraných flavonoidů (jmenovitě galanginu, myricetinu, pinocembrinu, pinobanksinu, chrysinu a fisetinu) vůči OATP přenašečům a na zkoumání jejich vlivu na buněčné vychytávání známého substrátu OATP – rosuvastatinu. Nejsilnější inhibiční účinek na transport rosuvastatinu měl galangin, následně chrysin a pinocembrin.⁴⁷ Další studie s 18 zdravými dobrovolníky, kterým byl

podáván rosuvastatin a baicalinové tablety v porovnání s placebem, ukázala snížení AUC rosuvastatinu přibližně o 10%.⁴⁸ Význam této interakce by měl být objasněn v dalších studiích.

Flavonoidy + benzodiazepiny

Ve zkříženě uspořádané randomizované studii 18 zdravých dobrovolníků užívalo po dobu 13 dnů 500 mg kvercetin, 14. den jim byla jednorázově podána tableta midazolamu (7,5 mg). Výsledkem bylo snížení plochy pod křivkou midazolamu. Možným mechanismem může být indukce enzymu CYP3A4 kvercetinem.⁴⁹ Další studie potvrdila tyto závěry a zároveň porovnála vliv jednorázového a opakovaného podání kvercetin. Jednorázová dávka nevyvolává žádnou odezvu ve farmakokinetice midazolamu, kdežto opakovaný příjem může vést k jeho zvýšené biotransformaci katalyzované CYP3A4 a snížené systémové expozici.⁵⁰

Flavonoidy + antikoagulační a antiagregační léčiva

Hovoří se o možnosti interakce flavonoidů s warfarinem na vazebných místech albuminu, hlavního plazmatického proteinu. Pomocí fluorescenční spektroskopie bylo testováno vytěšňování warfarinu z vazby na albumin kvercetinem a jeho deriváty a zároveň inhibiční vliv těchto flavonoidů na enzym CYP2C9, který hraje hlavní roli v biotransformaci warfarinu. Metabolity kvercetin sice nevykazovaly při této studii žádnou inhibici na CYP2C9, ale byly schopny poměrně silně vyloučit warfarin z vazby na sérový albumin a zvýšit podíl volné frakce léčiva.⁵¹ Opačné závěry však přinesl nedávno provedený *in vitro* experiment, ve kterém se ukázalo, že flavonoidy se připojují k jinému vazebnému místu albuminu než warfarin.⁵² Výše rizika této interakce tak nadále zůstává s otazníkem.

Studie na potkanech sledovala změny ve farmakokinetice klopidogrelu při souběžném podání scutellarinu. Ukázalo se, že při použití klopidogrelu v klinické praxi by měla být brána v úvahu potenciální interakce s tímto flavonoidem, neboť významně inhiboval metabolismus a zvýšil hodnoty AUC klopidogrelu v potkaní krvi.⁵³

Kromě možného ovlivnění farmakokinetických parametrů antitrombotik je flavonoidům připisován vlastní antiagregační efekt. Mohou tedy vzájemně interagovat i na farmakodynamickém podkladě. Mechanismy protideštičkové aktivity flavonoidů

však nejsou zatím zcela objasněny a nebyly zaznamenány případy zvýšené krvácivosti při jejich užívání současně s antitrombotiky.

5.1.2 Farmakodynamické interakce flavonoidů

Farmakodynamické interakce různých flavonoidů souvisí s jejich mechanismy účinku v organismu. Výše byla popsána jejich schopnost zhášet volné radikály, protizánětlivá a protinádorová aktivita, antitrombotický efekt, venoprotektivní účinky a estrogenní aktivita isoflavonoidů (viz kap. 4.2.1 Biologická aktivita flavonoidů).

Flavonoidy + vitamin C

Kombinací flavonoidů s vitamínem C, která je obsažena například v extraktu ze šípku, lze docílit větší antioxidační účinnosti. Flavonoidy zlepšují vstřebávání vitamínu C a v organismu poté působí synergicky a vzájemně se chrání před kyslíkovými radikály. Společně jsou součástí řady přípravků a doplňků stravy (př. Ascorutin).⁵⁴

Flavonoidy + NSAID

Byly navrženy a syntetizovány konjugáty indometacin-naringenin a indometacin-hesperidin, které se pak podávaly myším a zkoumala se jejich protizánětlivá, analgetická, ale také ulcerózní aktivita v porovnání se samostatně podaným indometacinem a se směsí indometacinu a flavonoidu. Tyto konjugáty byly vyhodnoceny jako bezpečnější varianta NSAID, vykazovaly protizánětlivé a analgetické účinky se signifikantně sníženou ulcerogenitou.⁵⁵ Jiná studie ukázala, že kvercetin může potencovat gastroprotektivní účinky ranitidinu při léčbě nesteroidními antiflogistiky indukovaných gastroenteropatií. Je to pravděpodobně dáno antioxidačními vlastnostmi flavonoidů a schopností bránit zvýšení oxidativního stresu v tkáni trávicího traktu.⁵⁶

Flavonoidy + antineoplastika

Již u farmakokinetického ovlivnění léčiv flavonoidy bylo uvedeno, že někteří zástupci mohou inhibovat eflux protinádorových léčiv a zajistit jejich kumulaci v nádorových buňkách. Flavonoidy však mohou vykazovat vlastní antikancerogenní aktivitu a i tím podporovat účinky cytostatik. Jejich společné podání se zdá být prospěšné. Byl zkoumán efekt naringinu na cytotoxicitu paklitaxelu vůči prostatickým nádorovým buňkám. Ukázalo se, že kombinace naringinu a paklitaxelu vede

k synergickému inhibičnímu účinku na přežití zhoubných buněk prostaty indukci apoptózy a zastavením buněčného cyklu. Navíc naringin zvyšuje biologickou dostupnost paklitaxelu po perorálním podání u potkanů. Tento kombinovaný přístup by se mohl v budoucnu uplatnit v léčbě karcinomu prostaty.⁵⁷ Rovněž fisetin, flavonoid obsažený např. v exotických akáciích nebo v medu, ukázal schopnost spolupracovat s paklitaxelem na buněčné linii nemalobuněčného karcinomu plic.⁵⁸

Flavonoidy přinesly přínos i ve studiích s dalšími cytostatiky např. vinkristinem, topotekanem, etoposidem či doxorubicinem. Jejich účinky v protinádorové terapii je ale nutné dále zkoumat.

Flavonoidy + benzodiazepiny

Interakce flavonoidů s benzodiazepiny mohou vznikat jak na bázi farmakokinetiky, tak farmakodynamiky. Flavonoidy mohou mít vlastní anxiolytické účinky a působit tak synergicky s benzodiazepiny. GABA_A receptory jsou transmembránové proteiny s iontovým kanálem, kterým protékají chloridové ionty v reakci na vazbu γ -aminomáselné kyseliny (GABA), hlavního inhibičního neurotransmiteru. Kromě vazebného místa pro GABA obsahuje receptor další alosterická vazebná místa jako je benzodiazepinové vazebné místo, kde se váže řada neuroaktivních ligandů, včetně flavonů, a nepřímo moduluje receptorovou aktivitu. Schopnost vazby na GABA_A receptor byla popsána u chrysinu, apigeninu či baicalinu.⁴⁰ Na myším modelu byly testovány anxiolytické účinky samotného baicalinu a jeho kombinace s dalšími anxiolytiky. Byl prokázán aditivní účinek baicalinu a diazepamu.⁵⁹

Isoflavonoidy + tamoxifen

Tamoxifen je nesteroidní antagonist estrogenu, jehož hlavní indikací je léčba karcinomu prsu. Dostupné údaje o efektu isoflavonových doplňků stravy na účinnost tamoxifenu u rakoviny prsu a jejich účincích na prsní tkáň jsou kontroverzní a vyvolávají zájem u mnoha vědců již více než dvacet let. Stále ještě není úplně jasné, proč endogenní nebo syntetické estrogenu zvyšují riziko rakoviny prsu, zatímco fytoestrogeny, strukturálně podobné sloučeniny, mají opačný účinek. Mechanismy isoflavonů jsou spojeny s modulací estrogenních receptorů (ER), zejména ER β . Současné studie *in vitro* však ukazují, že interferují i v jiných signálních cestách, které

řídí progresi nádorových buněk. Mohou iniciovat apoptózu, inhibovat proces angiogeneze nebo zasahovat do redoxního stavu buněk.⁶⁰ Toto působení by mohlo naznačovat prospěšné působení isoflavonů v terapii karcinomu prsu současně s tamoxifenem. Výsledky různých studií zaměřených na tuto kombinaci jsou ale nejednoznačné.

V preklinickém výzkumu na zvířatech isoflavony genistein, daidzein, glycitein buď inhibovaly, nebo zesílily preventivní účinek tamoxifenu na vývoj rakoviny prsu. Například ve studii na potkanech, kterým byl podáván tamoxifen, byla doplněna dieta o daidzein, který zvýšil ochranné působení tamoxifenu proti chemicky indukované rakovině prsu, zatímco dieta doplněná o genistein toto působení snížila ve srovnání se samotným tamoxifenem.⁶¹ Poslední studie ukázala, že celoživotní příjem genisteinu snižuje riziko rezistence nádoru na tamoxifen a recidivu nádoru u krys, ale genistein přijímaný pouze při léčbě tamoxifenem u již rozvinutého nádoru nezasahoval do schopnosti tamoxifenu inhibovat růst nádoru a naopak vedl ke zvýšenému riziku recidivy. Ve výsledku genistein pravděpodobně vykazuje preventivní účinek u zvířat léčených tamoxifenem pouze tehdy, pokud je konzumován ještě před rozvinutím nádoru.⁶²

V literatuře je většinou doporučováno vyhnout se užívání isoflavonových doplňků při terapii tamoxifenem. Výsledek interakce pravděpodobně závisí na době užívání a dávkách isoflavonů a nejspíš také na estrogenním stavu pacientky (před nebo po menopauze). Přínosy a rizika této kombinace je nutné dále zkoumat.⁶¹

5.2 INTERAKCE VYBRANÝCH ROSTLIN S OBSAHEM FLAVONOIDŮ

5.2.1 Citrusové plody

U pacientů užívajících celou řadu léků je třeba mít na paměti i potencionální vliv potravy a nápojů. Citrusové plody jsou často velmi oblíbenou součástí jídelníčku, obsahují mnoho vitaminů a tělu prospěšných látek. Je ale důležité vědět, že při užívání některých léčiv spolu s citrusy nebo šťávami z nich lisovanými může dojít ke změně jejich farmakokinetického profilu, a tím pádem k ovlivnění jejich účinků.

Kromě vitaminů a dalších výživových složek, kvůli kterým se většina z nich konzumuje jako ovoce, obsahují citrusové plody i nemalé množství sekundárních metabolitů. Právě ty bývají zodpovědné za ovlivnění metabolismu léčiv. Jako první byla náhodně objevena interakce grapefruitové šťávy v roce 1989. Vědci sledovali vliv alkoholu na felodipin užívaný při léčbě hypertenze. Účastníci studie dostávali k zapíjení léku a zamaskování chuti alkoholu grapefruitový džus. Výsledky pak následně neočekávaně ukázaly mnohonásobně zvýšené koncentrace felodipinu v krvi.^{63, 64} Od té doby byly publikovány desítky prací popisující zvyšování ploch pod křivkou (AUC) i maximálních plazmatických koncentrací (c_{max}) řady léčiv podaných v kombinaci s grapefruitovým džusem.

Jsou známy dva hlavní mechanismy, kterými složky grapefruitové šťávy zasahují do metabolismu léčiv. Za prvé, grapefruit obsahuje furanokumariny (bergamotin, 6',7'-dihydroxybergamotin, bergapten), které mohou zapříčinit irreverzibilní inhibici enzymů CYP450, a to zejména isoformy CYP3A4, která je zodpovědná za biotransformaci zhruba 50 % léčiv. V menší míře dochází také k ovlivnění CYP2D6, CYP2C9 a dalších isoenzymů. CYP3A4 je lokalizován v enterocytech tenkého střeva a v hepatocytech jater. Perorálně podané léky mohou být tedy tímto enzymem dvakrát metabolizovány před dosažením systémové cirkulace. Výsledkem inhibice enzymu je snížení presystémového metabolismu léčiv, a tím pádem i zvýšení jejich biodostupnosti. Neočekávaná vysoká dávka léčiva v krvi může vést i k fatální toxicitě léku. Protože se furanokumariny váží na aktivní místo enzymu kovalentně, je inhibice nevratná a aktivita CYP3A4 je narušena, dokud není enzym nasyntetizován *de novo*, což může trvat až tři dny.^{63, 65, 66, 67}

Některé *in vitro* studie ukazují, že látky obsažené v grapefruitové šťávě mohou kromě CYP3A4 inhibovat i aktivitu P-glykoproteinu. Ten se nachází mimo jiné na povrchu enterocytů a zásadně ovlivňuje farmakokinetické parametry svých substrátů. U perorálně podaných léčiv limituje jejich absorpci a tím i plazmatické hladiny cestou aktivní exkrece ven z buněk. Řada substrátů, ale i inhibitorů P-glykoproteinu je společná se substráty CYP3A4, což je dáno afinitou obou systémů k podobným chemickým strukturám. O vlivu grapefruitové šťávy na P-glykoprotein zatím není dostatek informací. Za účelem zkoumání potenciální interakce mezi grapefruitovou

šťávou a kolchicinem, substrátem P-glykoproteinu a CYP3A4, byla provedena studie *in vitro* na Caco-2 buňkách, které jsou využívány k predikci absorbované frakce léčiva po perorálním podání. V této studii byl zjišťován vliv různých koncentrací grapefruitového džusu a jeho hlavních složek (6'-7'-dihydroxybergamotin, naringin a naringenin) na sekreci kolchicinu sliznicí Caco-2 buněk. Výsledky prokázaly snížení sekrece kolchicinu v přítomnosti grapefruitové šťávy a tedy její možné působení na efluxní transportér P-glykoprotein.⁶⁸ Na druhou stranu, jiné studie zjistily, že farmakokinetické parametry digoxinu (substrátu P-glykoproteinu) nebyly významně ovlivněny příjmem grapefruitových šťáv u zdravých dobrovolníků. Otázka ovlivnění činnosti P-glykoproteinu složkami grapefruitové šťávy zůstává zatím i nadále nezodpovězena. K získání více informací by byla potřeba k výzkumu vhodná látka s nízkou biodostupností po perorálním podání, která je snižována hlavně činností P-glykoproteinu.^{63, 64}

Druhý, relativně méně prostudovaný mechanismus zahrnuje inhibici OATP (polypeptidových transportérů pro organické anionty), rodiny proteinů účastnících se transportu žlučových kyselin, hormonů a léčiv. Tyto přenašeče lze nalézt na apikálních membránách enterocytů, kde se podílejí na absorpci některých látek z trávicího traktu. V játrech poté zajišťují pohyb těchto látek z krve do hepatocytu. Na inhibici OATP se podílejí hlavně látky flavonoidní povahy obsažené v grapefruitovém (naringin, naringenin, kvercetin, hesperidin, kempferol), ale i například v pomerančovém nebo jablečném džusu. Výsledkem interakce zprostředkované přes inhibici přenašečů může být, na rozdíl od interakcí na CYP3A4, selhání terapie u léčiv, které jsou pomocí OATP transportovány (např. fexofenadin, fluorochinolony, beta-blokátory, aliskiren), a to v důsledku snížení jejich systémové expozice.^{63, 65} Příklad interakce s fexofenadinem byl uveden výše (viz kap. 5.1.1 Farmakokinetické interakce flavonoidů).

Pro výzkum lékových interakcí se obvykle provádějí tzv. cross-over design studie, při kterých jsou srovnávány farmakokinetické parametry (AUC a c_{max}) léčiva podaného s grapefruitovou šťávou a kontrolní podání nejčastěji s vodou. Rozsah změn ve farmakokinetice je závislý nejen na typu léčiva, ale i na množství, koncentraci a frekvenci podávání grapefruitového džusu. V současnosti je známo kolem 90 léčiv,

kteře mohou potencionálně interagovat s grapefruitovou šťávou, a z toho zhruba 40 může vyústit v závažné zdravotní komplikace.⁶⁶

Grapefruitová šťáva + blokátory kalciového kanálu

Jak již bylo zmíněno, jako první byla zachycena interakce grapefruitové šťávy s per os podanými léčivy ze skupiny dihydropyridinových blokátorů vápníkového kanálu. Nitrendipin, isradipin a felodipin jsou blokátory s nejnižší biodostupností, jelikož podléhají metabolismu na CYP3A4 v největší míře. U nifedipinu a amlodipinu je biodostupnost vyšší v důsledku omezeného first pass efektu a díky tomu je interakce se složkami grapefruitu méně závažná. Mnoho studií prokázalo zvýšení koncentrací léčiva a tím i zvýšení antihypertenzního účinku, zvýšení srdeční frekvence a nárůst vedlejších účinků spojených s vasodilatací, jako jsou návaly horka, bolesti hlavy či závratě. Mezi dihydropyridiny bylo provedeno nejvíce pokusů s felodipinem, průměrně došlo k nárůstu jeho AUC 1,35 až 3,6 krát ve srovnání s kontrolní skupinou. Vždy záleží na věku pacientů, pohlaví, genetických faktorech a také na koncentraci a frekvenci podávání grapefruitového džusu. Nejvíce ohroženy jsou osoby vyššího věku, které patří k největším konzumentům grapefruitu. Zároveň mají tito pacienti sníženou schopnost kompenzovat nadměrné koncentrace léčiv.^{61, 69}

Grapefruitová šťáva + antiarytmika

Grapefruitová šťáva může podněcovat toxicitu amiodaronu, chinidinu a propafenonu z řad antiarytmik. Amiodaron je pomocí CYP3A4 metabolizován na N-desethylamiodaron, který rovněž vykazuje antiarytmické účinky. Inhibicí této přeměny dochází ke zvýšení plazmatických hladin amiodaronu nad doporučenou terapeutickou koncentraci a ke zvýšení pravděpodobnosti nežádoucího prodloužení QT intervalu, s čímž souvisí riziko vzniku život ohrožujících arytmií.^{70, 71}

Grapefruitová šťáva + statiny

CYP3A4 je hlavní enzym podílející se na metabolické degradaci mnoha statinů, včetně atorvastatinu, simvastatinu a lovastatinu, což jsou hlavní léčiva využívané ke snížení hladin cholesterolu. Vzácným nežádoucím účinkem statinů je myopatie a rhabdomyolýza, která může vést až k selhání ledvin. Studie zaměřená na vliv běžného příjmu grapefruitové šťávy (sklenice denně) na hladiny simvastatinu v krvi zjistila

3,6-násobné zvýšení AUC simvastatinu.⁷² Jiná studie ukázala, že po podání 40 mg simvastatinu s neobvykle velkým množstvím grapefruitové šťávy (odpovídající 6 celým grapefruitům denně) se hladiny statinu v krvi vyjádřené jako AUC zvýšily přibližně 13,5-krát.⁷³ Ačkoli nebylo přímo prokázáno zvýšení rizika rhabdomyolýzy, je doporučeno vyhnout se pití grapefruitového džusu při léčbě statiny.⁷⁴

5.2.2 Ginkgo biloba

Extrakt z listů jinanu dvoulaločného (*Ginkgo biloba*) je základem léčiv a doplňků stravy používaných v léčbě řady onemocnění cerebrovaskulárního a periferního vaskulárního systému. Jeho podávání vede ke stabilizaci a zlepšení kognitivních funkcí u pacientů s Alzheimerovou chorobou nebo s věkem související demencí. Dále se využívá při poruchách periferního prokrvení (syndrom studených končetin), k léčbě tinnitu (hučení v uších) či zhoršení sluchu u starších osob. Přípravky obsahující extrakt z *G. biloba* jsou obvykle dobře tolerovány a při dodržení běžných dávek (120 - 240 mg/den) jsou i relativně bezpečné. Je však nutno upozornit na riziko vzniku interakcí při současném užívání s dalšími léčivy, zejména z řad antikoagulancií (warfarin).⁷⁵

Hlavními obsahovými látkami listů ginkgo jsou flavonoidy, zahrnující flavonové glykosidy (ginkgetin, isoginkgetin, bilobetin, amentoflavon) a také některé flavonolové deriváty kvercetinu a kempferolu. Další složku tvoří terpenické laktony, které jsou reprezentovány především ginkgolidy typů A, B, C a bilobalidy. Extrakty jsou standardizovány na 22 – 27 % flavonoidních glykosidů a 5 – 7 % terpenických laktonů. Nejčastěji medicínsky využívaným standardizovaným extraktem *G. biloba* je EGb 761, jehož složení je přesně definováno: 24 % flavonoidních glykosidů, 6 % terpenových laktonů a < 5 (ppm) kyseliny ginkgolové, která je silným alergenem a vykazuje toxické účinky, proto se v preparátech musí vyskytovat v co nejmenším množství. Data získaná z mnoha klinických studií se vztahují právě k EGb 761.^{61, 76, 77}

Obsahové látky extraktu působí v organismu komplexně. Především flavonoidy zajišťují antioxidační působení a chrání tak tkáň před stresem a oxidačním poškozením. Ginkgolidy kompetitivně inhibují PAF (platelet-activating factor), jenž je zodpovědný za agregaci krevních destiček, degranulaci neutrofilů, uvolnění volných kyslíkových radikálů a tím zvýšení permeability krevních kapilár. Tohoto inhibičního

vlivu lze využít v léčbě stavů po mozkových cévních příhodách provázených demencí.^{75, 77, 78}

Ginkgo biloba + antitrombotická léčiva

Ginkgo může potencovat riziko krvácení v kombinaci s antikoagulancii (warfarin) nebo antiagregancii (kyselina acetylsalicylová, klopidogrel). Ginkgolidy totiž inhibují aktivitu faktoru aktivujícího krevní destičky tím, že ho vytěsňují z vazebného místa membránových receptorů. Snižují tak agregaci destiček.⁷⁵

Byly hlášeny jednotlivé případy krvácivých komplikací (např. spontánní intrakraniální krvácení, pooperační krvácení) a prodloužené doby krvácení spojené s požitím přípravků obsahujících ginkgo. Možné interakce s warfarinem či aspirinem jsou také často popisovány v lékařské literatuře. Například u pacienta stabilizovaného warfarinem po dobu pěti let se rozvinulo intracerebrální krvácení dva měsíce po zahájení léčby přípravkem obsahujícím extrakt z jinanu. Dalším příkladem je případ pacienta, který užíval 325 mg kyseliny acetylsalicylové denně po dobu tří let a týden poté, co začal užívat ginkgo začal spontánně krváčet do přední komory oka.^{79, 80} Data získaná z těchto a podobných případových zpráv jsou ale v rozporu s výsledky menších klinických studií. Randomizovaná, zkřížená studie na 21 pacientech léčených warfarinem ukázala, že čtyřtýdenní podávání 100 mg EGb 761 nemělo významný vliv na INR.^{61,81} Podobně v randomizované dvojité zaslepené studii bylo 50 dobrovolníkům podáváno náhodně 500 mg/den aspirinu nebo 500 mg/den aspirinu a navíc 240 mg/den EGb 761. Jak lze očekávat, aspirin podávaný samostatně zřetelně prodloužil dobu krvácivosti z 4,1 na 6,2 min. Přidáním *G. biloba* však nebyl pozorován žádný dodatečný dopad.⁸⁰ Nutno podotknout, že tyto studie byly prováděny na malém množství subjektů a pouze krátkodobě, proto jsou výsledky těchto studií předmětem spekulací.

Pro posouzení potenciální interakce mezi warfarinem a *G. biloba* zkoumali vědci z University of Utah stávající data z rozsáhlé databáze lékařských záznamů VINCI (Veterans Administration Informatics and Computing Infrastructure) a shromáždili informace o 11 003 pacientech užívajících ginkgo s warfarinem a 796 396 pacientech užívajících samotný warfarin. Zvýšená krvácivost byla zaznamenána u 143 360 pacientů užívajících pouze warfarin (18 %) a u 2 484 pacientů léčených současně

warfarinem a ginkgo (22,6 %). Tento výzkum ukázal, že extrakt listu *G. biloba* opravdu může zvýšit riziko krvácení u pacientů užívajících současně warfarin.⁸²

Podobně nevhodnou kombinací je užívání *G. biloba* současně s látkami ze skupiny NSAID (nesteroidní antiflogistika). Jednotlivé případy opět poukazují na riziko zvýšené krvácivosti.⁶¹

V každém případě je důležité si uvědomit, že výskyt lékových interakcí i rozsah farmakologických účinků léčivých přípravků a doplňků stravy s obsahem ginkgo může být velmi variabilní vzhledem k různorodému obsahu a lékové formulaci těchto přípravků.

Ginkgo biloba + antiepileptika

Diskutovaná je rovněž problematika nevhodnosti užívání *G. biloba* současně s antiepileptiky (fenytoin, valproát, gabapentin) či tricyklickými antidepresivy. Produkty ginkgo mohou obsahovat různé množství 4'-O-methylpyridoxinu (ginkgotoxinu), což je známý neurotoxin, který může působit proti účinkům antikonvulzivní terapie a vést k jejímu selhání. Je znám například případ epileptického pacienta dobře kontrolovaného valproátem, který v průběhu dvou týdnů od zahájení léčby výtažkem z *G. biloba* znovu utrpěl několik záchvatů. Po vysazení ginkgo byl pacient 8 měsíců bez záchvatu.⁶¹ Přestože se vědci shodují, že množství toxinu v přípravcích je velmi nízké a k vyvolání záchvatu dochází pouze v ojedinělých případech, je vhodné se současnému užívání vyvarovat.^{61, 76}

Ginkgo biloba + H₂-antihistaminika

Příkladem pozitivní farmakodynamické interakce *G. biloba* je potenciace mukoprotektivních vlastností cimetidinu, ranitidinu a dalších léčiv z řady H₂-antihistaminik. Zdá se, že se na tvorbě lézí v žaludeční sliznici významně podílejí volné radikály. Díky značné antioxidační aktivitě extraktu z listů *G. biloba* jsou tyto radikály zhášeny a extrakt tak působí protektivně na žaludeční sliznici.^{75, 83, 84}

5.2.3 Silybum marianum

Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*), bylina, která zaujímá místo v medicíně již dlouhá léta, se využívá zejména při léčbě jaterních onemocnění.

Důležitou částí rostliny jsou plody – nažky, které obsahují silymarin, směs látek zodpovědných za hlavní účinky ostropestřce. *Silybi mariani fructus* není ale jedinou oficiální drogou této byliny. V Českém lékopise 2017 lze nalézt také monografii *Silybi mariani extractum siccum raffinatum et normatum*, což je suchý, čištěný, standardizovaný extrakt vyrobený z plodů ostropestřce s obsahem 90 % - 110 % silymarinu. Silymarin je komplex flavonolignanů, jejichž hlavní podíl tvoří silybinin A a B, isosilybinin A a B, silydianin, silychristin. K základnímu flavonolovému skeletu mají tyto látky navíc připojený zbytek koniferylalkoholu. Kromě flavonolignanů lze nalézt v plodech také čisté flavonoidy kvercetin, taxifolin, apigenin či silybinol.^{1515, 85}

Silymarin působí protektivně na hepatocyty v případě různých onemocnění jater (např. jaterní cirhóza) nebo poškození vyvolaných otravou léky (např. paracetamol) či ethanolem. Ačkoli nevykazuje antivirotické vlastnosti, je jeho příznivých účinků na játra využíváno i v léčbě virových hepatitid. Uvádí se, že silymarin působí jako stimulator metabolických dějů v jaterních buňkách, má regenerační účinek na tyto buňky a stabilizuje jejich plazmatické membrány. Mimo to je schopen vychytávat volné radikály, uplatňuje se jako antioxidant a napomáhá k detoxikaci.¹⁵

V současnosti je užívání silymarinu ve formě registrovaných léčiv nebo doplňků stravy velmi časté. Vždy je však potřeba zvážit potenciální interakce s dalšími užívanými léčivy. U silymarinu byla prokázána inhibice několika isoenzymů CYP450 a přenašečových systémů, díky čemuž může ovlivňovat farmakokinetiku řady látek. Byly však objeveny i některé prospěšné kombinace, které využívají ochranného působení ostropestřce na játra a další orgány.⁸⁵

Silymarin + hepatotoxická léčiva

Paracetamol, NSAID, léky z řady antituberkulotik, antiretrovirotik, inhalačních anestetik a další léčiva mohou mít hepatotoxické účinky, a to nejen při předávkování, ale i v běžných terapeutických dávkách. Souběžné podávání těchto léčiv s extrakty z ostropestřce nebo přímo se silymarinem zmírňuje jejich nežádoucí škodlivé působení na játra.⁵⁴

Silymarin + cisplatina

Cisplatinou indukovaná nefrotoxicita tvoří největší překážku v plném klinickém využívání léčebného potenciálu této látky. Řada *in vitro* a *in vivo* zvířecích studií prokázala, že silymarin snižuje nefrotoxicitu cisplatinu a karboplatiny bez ovlivnění jejich protinádorových účinků. V roce 2015 byl poprvé sledován protektivní efekt silymarinu vůči závažným nežádoucím účinkům cisplatinu na lidech. Ukázalo se, že denní dávka 420 mg silymarinu rozdělená do tří dílčích dávek nebyla účinná proti ledvinovému poškození. K objasnění potenciální ochranné role silymarinu je doporučeno provést studie s vyššími dávkami nebo modifikovanými formulacemi silymarinu.⁸⁶

Silymarin + nifedipin

Nifedipin, substrát CYP3A4 byl podáván samostatně a současně se silymarinem 16 zdravým dobrovolníkům. Došlo ke zvýšení AUC nifedipinu přibližně o 10 %, výsledky se však výrazně lišily mezi jednotlivými subjekty.⁸⁷ Přestože v některých studiích *in vitro* ostropestřec nebo jeho složky inhibovaly CYP3A4, několik dalších tento efekt nepotvrdilo. Interakce s nifedipinem a dalšími substráty tohoto enzymu zůstávají prozatím neobjasněny.⁶¹

Silymarin + ACE-inhibitory

Inhibitory angiotenzin-konvertázy jsou léčiva hojně využívaná v terapii hypertenze a dalších kardiovaskulárních onemocnění. V randomizované studii, kontrolované placebem byla 12 zdravým subjektům podána jednorázová dávka 50 mg losartanu po čtrnáctidenním užívání standardizovaného extraktu ostropestřce. Silymarin inhiboval metabolismus losartanu na CYP2C9, přičemž rozsah interakce se lišil u jedinců s různými genotypy CYP2C9.⁸⁸

5.2.4 Glycine max

Sója luštinatá (*Glycine max*) je celosvětově známá luštěnina, jejíž produkty jsou z nutričního hlediska velmi rozšířené. Semena sóji mají vysoký obsah lipidů, bílkovin, vlákniny a vitamínů (hlavně skupiny B). Mimo využití v potravinářství a krmivářství je uváděn význam sóji i v oblasti farmacie a medicíny. Vzhledem k obsahu

isoflavonů - genisteinu, glyciteinu, daidzeinu a dalších obsahových látek (fenolové kyseliny, lignany) mohou sojové produkty přispívat k redukcí hyperlipidémie, zmírnění menopauzálních symptomů a osteoporózy u žen a k prevenci některých typů rakoviny. Dále mohou inhibovat trombocytární agregaci, snižovat krevní tlak či zpomalovat progresi aterosklerózy.

Dosud nebylo přesně stanoveno optimální množství sóji, jehož konzumace má pozitivní zdravotní účinky. Obecně jsou sojové isoflavony dobře snášeny a kromě mírných vedlejších účinků, které zahrnují většinou zácpu nebo průjem, nadýmání a nauzeu, nepředstavují pro organismus žádné výrazné nebezpečí. Je však nutno zmínit, že užívání sojových produktů při karcinomu prsu je stále diskutabilní. Některé studie ukazují protektivní účinek těchto látek, jiné hovoří o možném zvýšení rizika karcinomu.

Při zařazení sóji do jídelníčku a užívání sojových doplňků stravy je doporučováno vyhnout se souběžnému užívání s levothyroxinem, tamoxifenem, léčivý ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy či antikoagulantů.

Sója + levothyroxin

V klinické praxi se objevilo několik případů, kdy hormonální substituční terapie levothyroxinem při hypofunkci štítné žlázy byla ovlivněna užíváním sojových produktů. 45letá žena po téměř úplné thyreoidektomii vyžadovala neobvykle vysoké perorální dávky levothyroxinu (300 µg/den). Později se zjistilo, že pacientka pravidelně snídala sojový koktejl bezprostředně po dávce levothyroxinu. Pacientce byl doporučen časový odstup konzumace sojového koktejlu a dávky levothyroxinu mohly být díky tomu sníženy.⁶¹

Přípravky s obsahem sojových isoflavonů mohou snížit funkci štítné žlázy potlačením thyroideální peroxidázy a zároveň snižují absorpci levothyroxinu po perorálním podání. Je proto doporučeno užívat tyto látky s minimálně čtyřhodinovým odstupem.^{89, 90}

Sója + inhibitory monoaminoxidázy (iMAO)

Takzvaný „sýrový efekt“, který vzniká při současné konzumaci potravin bohatých na tyramin (zrající sýry, droždí, sója) a inhibitorů MAO, může vést až k fatálnímu nárůstu krevního tlaku. Fermentované výrobky ze sóji (sojová omáčka,

fermentovaná sojová pasta miso, zakysané sojové výrobky podobné jogurtům) mají vysoký obsah biogenních aminů, zejména tyraminu. Pacienti užívající iMAO by měli brát v potaz možnou interakci s těmito sojovými výrobky.⁹¹

Sója + warfarin

Fermentované produkty ze sójových bobů obsahují mimo jiné vitamin K, a proto mohou antagonizovat účinky warfarinu a příbuzných antikoagulancií. Experimenty na zvířatech i klinické případy ukázaly výrazné snížení aktivity warfarinu při současném podávání přípravku natto (fermentovaná sója, tradiční japonský pokrm). Snížení INR bylo pozorováno i u sójového mléka a sójového proteinu. Interakce mezi warfarinem a fermentovanými produkty sóji bývá označována za vysoce pravděpodobnou, a proto je doporučováno vyhnout se dietě s vysokým obsahem takto upravených sójových pokrmů při antikoagulační léčbě warfarinem a příbuznými látkami.⁹²

5.2.5 Vaccinium macrocarpon

Plod klikvy velkoplodé nazývaný také jako brusinka je široce využíván k prevenci a léčbě infekcí dolních cest močových. Na evropském trhu lze nalézt sušené plody, ovocné šťávy a doplňky stravy. Obsahovými látkami jsou estery ursolové kyseliny a kumarových kyselin, flavonoidy (myricetin, kvercetin), anthokyanidiny, vitaminy a aromatické kyseliny. Uvádí se, že tyto látky brání adhezenci bakterií k epitelu močových cest.

V publikované literatuře lze nalézt zprávy o možném potencujícím vlivu brusinek na účinek warfarinu a dalších substrátů CYP2C9.^{15, 93}

Brusinková šťáva + warfarin

U 64letého muže léčeného warfarinem se ukázaly zvýšené hodnoty INR, přiznal se, že poslední měsíc pravidelně pil dvě sklenice brusinkového džusu denně. Bylo mu doporučeno vyhýbat se brusinkovému džusu a po dvou týdnech se jeho INR vrátilo k původním hodnotám.⁹³ Je známo i několik dalších podobných případů, ale výsledky klinických studií zaměřených na tuto interakci vycházejí negativně. Například studie, ve které deset pacientů stabilizovaných warfarinem pilo dvakrát denně 240 ml brusinkové šťávy po dobu jednoho týdne, neprokázala výrazné změny protrombinového času.⁹⁴

Brusinková šťáva + diklofenak

In vitro byla testována aktivita brusinkové šťávy vůči enzymu CYP2C9. Jako substrát tohoto enzymu byl použit diklofenak a jako pozitivní kontrolu studie využila silný inhibitor CYP2C9 sulfaphenazol. Ukázalo se, že brusinkový džus je ve vyšších dávkách je poměrně silným inhibitorem CYP2C9, a může tudíž ovlivnit metabolismus jeho substrátů včetně diklofenaku. *In vivo* studie na zdravých dobrovolnících však tyto výsledky nepotvrdila.⁹⁵

5.3 INTERAKCE PŘÍRODNÍCH KUMARINŮ

Přírodní kumariny se v medicíně využívají hlavně jako součást bylinných přípravků, samostatně se v léčivých přípravcích se vyskytují pouze některé furanokumariny, jako je např. methoxsalen (xanthotoxin). Účinky kumarinů jsou rozmanité. Zamezují srážení krve, působí antioxidantně a protizánětlivě, tlumí křeče, podporují srdeční činnost, mají tlumivé účinky na CNS a silně absorbují UV záření. Ukázalo se, že některé kumariny mohou interagovat s konvenčními léčivy. Zvláště významné interakce zapříčiňují furanokumariny obsažené v grapefruitové šťávě (viz. kap. 5.2.1 Citrusové plody).⁶¹

5.3.1 Farmakokinetické interakce kumarinů

Furanokumariny (bergapten, angelicin, psoralen, xanthotoxin, pimpinelin) působí u člověka zřejmě jako silné inhibitory mikrosomálních oxidačních metabolických enzymů v játrech, včetně CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2. Proto se dá předpokládat, že bude docházet k interakcím mezi kumariny a léčivými přípravky, jejichž biotransformace probíhá na jaterním enzymovém komplexu cytochromu P450.⁶¹

Furanokumariny + cyklosporin

Cyklosporin, imunosupresivum s úzkým terapeutickým oknem, podléhá metabolizaci na enzymu CYP3A4, který může být inhibován furanokumariny obsaženými v citrusových plodech (grapefruit, pomeranč, citron, pomelo). Několik studií prokázalo zvýšenou expozici cyklosporinu v plazmě po konzumaci grapefruitového nebo pomelového džusu. Jednotlivé případy rovněž poukazují na závažnost této interakce. Příjemce plicního transplantátu užívající cyklosporin

vykazoval velké rozdíly v hladinách cyklosporinu. Zjistilo se, že ve dnech, kdy byla koncentrace cyklosporinu v krvi zvýšena, pacient pil k snídani citrusový nápoj.^{61, 96}

Možná interakce kumarinového derivátu methoxsalenu s cyklosporinem byla hodnocena u 12 zdravých dobrovolníků po perorálním podání 200 mg cyklosporinu v kombinaci s 40 mg methoxsalenu v randomizované křížové studii. Hodnoty AUC i c_{max} cyklosporinu byly vyšší při současném podávání methoxsalenu v porovnání se samotným cyklosporinem.⁹⁷

Aby nedocházelo ke značným výkyvům hladin cyklosporinu a k nárůstu jeho toxicity, je doporučována opatrnost při konzumaci výše uvedených džusů a při kombinační terapii s methoxsalenem.

Furanokumariny + paracetamol

Studie ukazují, že methoxsalen a bergapten snižují metabolickou aktivaci paracetamolu u zvířat a u lidí, což je pravděpodobně dáno inhibicí jaterních enzymů podílejících se na transformaci paracetamolu. Zmíněné furanokumariny mohou při předávkování paracetamolem zabránit cytochromem P450 katalyzované tvorbě hepatotoxických metabolitů paracetamolu (N-acetyl-p-benzochinoniminy). Mimo to vykazují vlastní antioxidační aktivitu a mohou napomáhat při odstraňování těchto reaktivních meziproductů.^{98, 99}

Furanokumariny + sachinavir

Biologická dostupnost sachinaviru po perorálním podání je velmi nízká v důsledku jeho rozsáhlého metabolismu izoenzymem CYP3A4. Současně je také substrátem P-gp. Bergamotin a 6'7'-dihydroxybergamotin inhibují metabolizaci sachinaviru a zvyšují jeho plazmatické koncentrace.⁶¹

5.3.2 Farmakodynamické interakce kumarinů

Kumariny + antikoagulancia

Existuje mylná představa, že obsah kumarinů v rostlinách je vždy spojen s antikoagulačními vlastnostmi. Pro toto působení je nezbytné velmi specifické strukturální uspořádání – základní kostra tvořená 4-hydroxykumarinem, který je v poloze 3 substituovaný nepolárním uhlíkatým zbytkem. Kumariny běžně se vyskytující

v rostlinách tyto strukturní požadavky většinou nesplňují. Ve dvacátých letech minulého století propukla ve Spojených státech zvláštní epidemie skotu, kdy postižená zvířata krmená siláží z komonice bílé umírala na rozsáhlá krvácení. Ukázalo se, že za fatální krvácivé příhody mohou plísně, jejichž působení na kumariny obsažené v komonici vedlo k produkci antikoagulační látky - dikumarolu. Přírodní kumariny v doplňcích stravy nebo rostlinných léčích, které nepodléhají přeměnám způsobeným plísněmi, by neměly zvyšovat hodnoty INR při současné léčbě syntetickými antikoagulanciemi.⁶¹

Furanokumariny + kortikosteroidy

Vitiligo je obtížně léčitelné onemocnění kůže, které se projevuje vznikem ohraničených bílých skvrn. Existují přípravky, které dokážou alespoň částečně pigment obnovit. Jejich účinnost je ale omezená a často dochází k regresi onemocnění. Výzkum se 36 pacienty s vitiligem hodnotil účinnost a bezpečnost kombinované terapie intravenózním prednisolonem a lokálně aplikovaným psoralenem, který zvyšuje citlivost kůže k ultrafialovému záření (terapie PUVA). Výrazné zlepšení bylo zaznamenáno u 13 pacientů, kdy došlo k repigmentaci skvrn z více jak 50 %. Vedlejší účinky byly mírné. Studie dospěla k závěru, že kombinovaná léčba prednisolonem a PUVA může představovat vysoce účinnou terapeutickou možnost pro pacienty s vitiligem.⁹⁹

Kumariny + antiepileptika

Experimentální studie ukázaly, že některé kumariny mají antikonvulzivní vlastnosti. Například imperatorin (8-isopentenylloxypsoralen) vykazuje antikonvulzivní aktivitu u myši a zvyšuje účinnost karbamazepinu, fenytoinu a lamotriginu.¹⁰¹ Podobně působí methoxsalen a umbelliferon.¹⁰²

5.4 INTERAKCE VYBRANÝCH ROSTLIN S OBSAHEM KUMARINŮ

5.4.1 Melilotus officinalis

Komonice lékařská je dvouletá bylina patřící do čeledi *Fabaceae*. Využívanou drogou je nať, která se sbírá v době květu a pomalu se suší přirozeným teplem nebo umělým sušením za teplot do 40 °C. Hlavní aktivní složkou natě je volný kumarin a jeho deriváty (melilotin, melilotol, dihydrokumarin, umbelliferon, scopoletin), které se

tvoří při sušení z glykosidového melilotosidu. Využívá se v lékařství a lidovém léčitelství při hojení ran a zmírnění problémů spojených křečovými žilami, jako je pocit bolavých a těžkých nohou, otoky a noční křeče. Dále tlumí činnost hladkého svalstva, a proto se používá při střevních kolikách a křečích. Z drogy se také vyrábějí masti, které potlačují záněty a otoky kloubů. Vzhledem k přítomnosti kumarinu v droze, může při předávkování nebo dlouhodobé užívání vyvolat bolesti hlavy, spavost nebo závratě.^{61,103}

Komonice + hepatotoxická léčiva

Případ pacientky s roztroušenou sklerózou (RS) poukázal na závažnost možné interakce mezi interferonem beta-1b (INFB-1b) a doplňkem stravy s přídavkem komonice lékařské. 23-letá pacientka užívala komonicový doplněk obsahující 10 mg kumarinu po dobu tří let. Byla přijata do nemocnice s relapsem RS, kde byla léčena INFB-1b, který může způsobit mírné jaterní poškození. Po čtrnáctidenní léčbě se u pacientky objevilo výrazné zvýšení koncentrace jaterních transamináz, což signalizuje poškození cytoplazmatické membrány hepatocytů. Po přerušení léčby interferonem a komonicovým doplňkem se hodnoty vrátily k normálu.¹⁰⁴

Pacienti léčení interferonem nebo jinými léčivy se škodlivými účinky vůči hepatocytům (paracetamol, amiodaron) by se měli vyvarovat užívání kumarinových přípravků. Hepatotoxicita kumarinů je popsána v kapitole 4.3.2 Toxicita kumarinů.

Komonice + antikoagulancia

Literatura často upozorňuje na nevhodnost kombinace komonicových přípravků a antikoagulační léčby warfarinem či podobnými léčivy. V případě 66-leté ženy stoupla její hodnota INR ze 2 na 5,8 po sedmidenním kombinovaném příjmu komonicového doplňku stravy s acenokumarolem. U jiné ženy došlo k prodloužení protrombinového času při užívání velkého množství bylinného čaje obsahující komonici lékařskou. Experimentální studie pro tuto interakci však přinesly negativní výsledky. Na základě omezeného množství případových zpráv a chybějících klinických studií může být tato interakce považována za pochybnou.⁹²

5.4.2 *Petroselinum crispum*

Petržel je běžnou součástí lidské stravy. Její farmakologické a toxikologické vlastnosti jsou primárně dány obsahem furanokumarinů, flavonoidů a silice, jejíž hlavní součást tvoří apiol a myristicin. Petržel je v medicíně pokládána za znamenitý prostředek již po staletí. Kořen petržele je tradičně užíván k potlačení plynatosti, má projímavé účinky a podporuje chuť k jídlu. Nálevy a čajové směsi s obsahem petržele lze díky diuretickému působení použít k proplachování močových cest. Petrželová silice zmírňuje svědění při bodnutí hmyzem a dobře funguje jako repelent proti komárům. Šťáva z petržele byla dříve podávána pro stimulaci děložních stahů během porodu, proto není vhodné jí konzumovat ve velkém množství v těhotenství. Petržel má silné antioxidační účinky díky vysokému obsahu vitamínu C a flavonoidů.¹⁰⁵

Petržel + lithium

Žena užívající 900 mg lithia dvakrát denně po dobu 5 měsíců společně s hydroxyzinem, lorazepamem, propranololem, risperidonem a sertralinem, přišla na nouzovou kliniku a stěžovala si na nevolnost, průjem, nestabilitu, třes, nystagmus a ospalost (všechny příznaky intoxikace lithiem). Během posledních dvou týdnů užívala přípravek obsahující bylinná diuretika (petržel, přeslička, jalovec...). Zdá se, že kombinace bylin s diuretickým účinkem může zvýšit hladiny lithia a způsobit závažné nežádoucí účinky.⁶¹

Petržel + pentobarbital

Petrželová šťáva může prodloužit dobu působení pentobarbitalu v těle. U myší, které konzumovaly dvě hodiny před podáním pentobarbitalu petrželovou šťávu, bylo pozorováno významné prodloužení hypnotického účinku pentobarbitalu. Mechanismem interakce je pravděpodobně ovlivnění CYP450 složkami petržele. Jiné studie na prodloužení účinku hypnotik petrželovou šťávou nebyly zatím provedeny.¹⁰⁶

5.4.3 *Angelica sinensis*

Andělíka čínská je velmi významnou rostlinou tradiční čínské medicíny. Její kořen je oficiální drogou s monografií v Evropském, Britském i aktuálním Českém lékopise. Mezi hlavní složky drogy patří přírodní kumariny (angelicin, archangelicin,

bergapten, osthol, psoralen a xanthotoxin) a těkavé ftalidy (ligustilid, butylftalid). Dalšími obsahovými látkami jsou kyseliny ferulová a vanilová. Již po staletí je andělka používána v tradiční čínské medicíně k regulaci menstruačního cyklu, přispívá k rovnováze ženských hormonů, má vliv na velikost poprsí. Indikována je rovněž u anemických pacientů, při zácpě a nadýmání, u revmatických onemocnění a psoriázy nebo u hnisavých poranění kůže a vředech.^{105, 61}

Angelica sinensis může zvýšit farmakologické a toxikologické účinky diazepamů a tolbutamidu. Případové zprávy naznačují, že andělka může zvýšit dobu krvácení v reakci na warfarin. Vzhledem k častému užívání a širokému uplatnění andělky v čínské medicíně je doporučováno věnovat zvýšenou pozornost některým nevhodným kombinacím s konvenčními léčivými.

Andělka + diazepam

Ve studii na potkanech měla andělka malý vliv na farmakokinetiku intravenózně podaného diazepamů. Při perorálním podání se však hodnota AUC diazepamů zvýšila zhruba čtyřnásobně. Předpokládaným mechanismem je ovlivnění metabolismu diazepamů na CYP2C19. Mimo to andělikový olej má pravděpodobně vlastní slabé anxiolitické účinky. Společné podání andělikových doplňků s diazepamem tak může vést ke zvýšené sedaci.^{61, 107}

Andělka + estrogeny a antiestrogeny

Některé ženy v menopauzálním věku našly úlevu od návalů tepla a dalších příznaků v doplňcích stravy obsahujících *Angelica sinensis*. Možným vysvětlením je, že obsahové látky andělky ovlivňují estrogeny receptory a vykazují fyziologické estrogeny účinky. Estrogeny potenciál andělky čínské je prozatím poněkud nejasný. Populační studie naznačují, že téměř polovina asijských pacientek, které překonaly rakovinu prsu, užívaly při cytostatické léčbě tamoxifenem přípravek obsahujících drogu *Radix angelicae*. Ačkoli farmakologické studie odhalily, že andělikový kořen vykazuje příznivě inhibiční účinek na různé nádory, účinek na nádor prsu, zejména při chemoterapii na bázi tamoxifenu využívajícího antiestrogeny efekt, zůstává neznámý. Dvě nedávné studie se zaměřily na efekt ligustilidu, hlavní složky andělikové silice, na

tamoxifen rezistentní buňky karcinomu prsu. Obě prokázaly pozitivní účinek na snížení rezistence vůči tamoxifenu různými mechanismy.^{108, 109}

Andělíka + tolbutamid

Kořen andělíky je dobře známý jako prostředek k podpoře krevní cirkulace, který se často používá při podpůrné léčbě diabetických komplikací. Není však vhodné jej užívat současně při terapii tolbutamidem, derivátem sulfonylurey. Ve studii byl krysám podán andělikový extrakt, který inhiboval aktivitu tolbutamidhydroxylázy až o 60 %. V dalších experimentech na potkanech se AUC intravenózního tolbutamidu zvýšila 2,5-krát.⁶¹

Andělíka + antikoagulancia

Studie u králíků prokázala zvýšení protrombinového času, ale nezměněné farmakokinetické parametry warfarinu při podání v kombinaci s andělikovým extraktem. Naproti tomu většina experimentálních studií ukázala, že andělíka čínská inhibuje CYP2C9 a CYP3A4, což naznačuje potenciální riziko interakce se širokým spektrem konvenčních léčiv. V jednom klinickém případě došlo ke zdvojnásobení hladiny INR 46-leté ženy při současném užívání andělikového doplňku stravy a warfarinu po dobu čtyř týdnů. Hladiny INR se vrátily k normálu, když bylo zastaveno užívání andělíky. Mechanismy této interakce nejsou zcela pochopeny. Mohou zahrnovat slabé antitrombotické působení kumarinových derivátů v andělice a inhibici CYP2C9. Na základě omezených klinických důkazů není interakce mezi andělikou a warfarinem plně definována.

6 VÝSLEDKY

Výsledky diplomové práce jsou uvedeny v následujících tabulkách. Tabulky č. 1 a č. 2 shrnují poznatky o interakcích flavonoidů resp. kumarinů s léčivy. Tabulka č. 3 poukazuje na možné interakce vybraných léčivých rostlin s konvenčními léčivy.

Tabulka č. 1: Interakce flavonoidů s konvenčními léčivy

Interagující léčivo	Typ interakce	Mechanismus interakce	Výsledek interakce	Komentář	Citace
cyklosporin	farmakokinetická	ovlivnění P-gp a CYP3A4	studie ukazují nesouhlasné výsledky (kvercetin snižuje hladinu cyklosporinu, baicalein a baicalin je zvyšují)	flavonoidy mohou způsobit méně stabilní koncentrace v krvi, je doporučován pečlivý monitoring pacienta	41, 43, 44
digoxin	farmakokinetická	inhibice P-gp, zvýšení absorpce	zvýšená biodostupnost, možnost intoxikace digoxinem	studie pouze na zvířatech, doporučuje se vyhnout se potravinám s vysokým obsahem kvercetinu (cibule)	45, 46
statiny (rosuvastatin)	farmakokinetická	inhibice OATP transportérů	snížení absorpce, snížení koncentrace rosuvastatinu v krvi	zjištěno pouze experimentálně	47, 48
benzodiazepiny (midazolam)	farmakokinetická	indukce CYP3A4	zvýšená biotransformace, snížení koncentrace léčiva v krvi	zjištěno pouze experimentálně	49, 50

warfarin	farmakokinetická + farmakodynamická	vytěšňování z vazby na albumin + vlastní antiagregační efekt flavonoidů	studie přinášejí nesouhlasné výsledky (potvrzení či vyvrácení zvyšování volné frakce warfarinu v krvi v důsledku vytěsnění z vazby na albumin), možné vyšší riziko krvácivosti		51, 52
klopidogrel	farmakokinetická + farmakodynamická	nejasný mechanismus, nejspíš inhibice metabolismu klopidogrelu	zvýšení AUC klopidogrelu, vyšší riziko krvácení	studie pouze na zvířatech	53
vitamin C	farmakodynamická	vzájemná ochrana před reaktivními formami kyslíku a volnými radikály	potenciace antioxidačních vlastností	výhodná, často se objevující kombinace	54
NSAID (indometacin)	farmakodynamická	antioxidační, gastroprotektivní efekt flavonoidů	snížení nežádoucích ulcerogenních vlastností NSAID	možná výhodná kombinace, nutnost dalšího zkoumání	55, 56

antineoplastika	farmakokinetická + farmakodynamická	inhibice efluxu antineoplastik nádorovými buňkami + vlastní antikancerogenní aktivita	synergický inhibiční účinek na nádorové buňky, zvýšení dostupnosti antineoplastika v nádorových buňkách	výhodná kombinace	57, 58
tamoxifen	farmakodynamická	isoflavonoidy mají schopnost modulovat estrogenní receptory ER β	studie přinášejí nesouhlasné výsledky (inhibice či zesílení cytostatického účinku tamoxifenu u nádorů prsu)	nutnost dalšího zkoumání	60, 61, 62

Tabulka č. 2: Interakce kumarinů s konvečními léčivy

Interagující léčivo	Typ interakce	Mechanismus interakce	Výsledek interakce	Komentář	Citace
cyklosporin	farmakokinetická	inhibice CYP3A4	zvýšení hladin cyklosporinu	je doporučováno vyhnout se pití citrusových šťáv a užívání methoxsalenových přípravků současně s cyklosporinem	61, 96, 97
paracetamol	farmakokinetická + farmakodynamická	inhibice jaterních enzymů + vlastní antioxidační aktivita	snížení metabolické aktivity paracetamolu, zabránění tvorby hepatotoxických meziproduktů metabolismu paracetamolu	možný pozitivní efekt při intoxikaci paracetamolem	98, 99
sachinavir	farmakokinetická	inhibice CYP3A4 a P-gp	zvýšení AUC sachinaviru	vyhnout se pití citrusových šťáv při terapii inhibitory HIV proteázy	61

warfarin, klopidogrel	farmakodynamická	antikoagulační aktivita kumarinů	zvýšené riziko krvácení	interakce nebyla prokázána studiemi	61
kortikosteroidy	farmakodynamická	furanokumariny zvysují citlivost kůže k UV záření (PUVA terapie)	intravenózně podaný prednisolon v kombinaci s PUVA terapií přinesl lepší výsledky v léčbě vitiliga	výhodná kombinace v léčbě vitiliga a jiných podobných onemocnění	100
antiepileptika	farmakodynamická	vlastní antiepileptické účinky kumarinů	zvýšení a potenciace účinku antiepileptik	studie pouze na zvířatech	102

Tabulka č. 3: Interakce vybraných léčivých rostlin s obsahem flavonoidů a kumarinů s konvenčními léčivy

Léčivá rostlina, droga	Obsahové látky	Interaující léčivo	Výsledek interakce	Komentář	Citace
Citrusové plody	furanokumariny (bergamotin, dihydroxybergamotin, bergapten, bergaptol), flavonoidy (galangin, kempferol, morin, naringenin, kvercetin)	blokátory Ca ²⁺ , antiaritmika (amiodaron), statiny (atorvastatin, simvastatin, lovastatin)	zvýšení AUC léčiva	mechanismem je inhibice CYP3A4	63-74
<i>Ginkgo biloba</i>	flavonoidy (ginkgetin, isoginkgetin, bilobetin, kvercetin, kempferol), terpenické laktony (ginkgolidy A, B, C, bilobalidy)	antitrombotická léčiva	zvýšení rizika krvácení	ginkgolidy mají antiagregační efekt (inhibují PAF)	61, 75, 79, 80, 81
		NSAID	zvýšení rizika krvácení		61
		antiepileptika	selhání antikonvulzivní terapie	ginkgotoxin je neurotoxin působící proti účinkům antiepileptik	61, 76

		H ₂ -antihistaminika	potenciace mukoprotektivních účinků	antioxidační účinky podporují protektivní působení na žaludeční sliznici cimetidinu, ranitidinu	75, 83, 84
<i>Silybum marianum</i>	silymarin (komplex flavonolignanů – silibinin, silikristin, silidianin, isosilibinin)	hepatotoxická léčiva (paracetamol, NSAID, antituberkulotika, antiretrovirotika)	snížení škodlivých účinků na játra		54
		cisplatina	snížení nefrotoxicity cisplatiny	studie na lidech neprokázala protektivní efekt	86
		nifedipin	zvýšení AUC nifedipinu	mechanismem je pravděpodobně inhibice CYP3A4	61
		ACE inhibitory (lostartan)	zvýšení AUC losartanu inhibicí CYP2C9	výsledky závislé na genotypu CYP2C9	88

<i>Glycine max</i>	isoflavony (genistein, daidzein, glycytein)	levothyroxin	snížení absorpce levothyroxinu a snížení funkce štítné žlázy potlačením thyroïdní peroxidázy	je doporučován minimálně čtyřhodinový odstup levothyroxinu a sójových produktů	89, 90
		inhibitory monoaminooxidázy	hypertenzní krize v důsledku tyraminového efektu	fermentované výrobky sóji mají vysoký obsah biogenních aminů, zejména tyraminu	91
		warfarin	působení proti účinkům warfarinu, snížení INR	fermentované sójové výrobky obsahují vitamin K, je doporučováno vyhnout se těmto výrobkům při současném užívání warfarinu	92

<i>Vaccinium macrocarpon</i>	estery kyseliny ursolové a kumarových kyselin, flavonoidy (myricetin, kvercetin), anthokyanidiny	warfarin	zvýšení INR při pravidelném pití brusinkového džusu	na možnost interakce poukazují pouze jednotlivé případové zprávy, výsledky klinických studií vycházejí negativně	94
		diklofenak	inhibice CYP2C9 složkami klikvy může ovlivnit metabolismu diklofenaku	in vivo studie na zdravých dobrovolnících výsledky nepotvrdila	95
<i>Melilotus officinalis</i>	volný kumarin a jeho deriváty (melilotin, melilotol, dihydrokumarin, umbeliferon, skopoletin)	hepatotoxická léčiva (interferon β -1b, paracetamol, antituberkulotika)	zvýšení jaterních transamináz	je doporučováno vyvarovat se kombinaci	104
		antikoagulancia	zvýšení INR	pouze jednotlivé případy	92

<i>Petroselinum crispum</i>	furanokumariny (bergapten, psoralen), flavonoidy (apigenin, luteolin), silice (apiol, myristicin, eugenol)	lithium	zvýšení rizika intoxikace lithiem	bylinné přípravky s diuretickými účinky pravděpodobně zvyšují hladiny lithia	61
		pentobarbital	prodloužení hypnotického působení pentobarbitalu	mechanismem interakce je pravděpodobně ovlivnění CYP450 složkami petžele	106
<i>Angelica sinensis</i>	kumariny (angelicin, archangelicin, bergapten, osthol, psoralen, xanthotoxin), těkavé ftalidy (ligustilid, butylftalid)	diazepam	zvýšení AUC diazepam a zvýšení sedace	složky anděliky ovlivňují CYP2C19 a mají vlastní anxiolytický efekt	61, 107
		estrogenní a antiestrogenní léčiva	nejasné výsledky, možný pozitivní efekt při léčbě karcinomu prsu tamoxifenem	nutné další zkoumání	108, 109

		tolbutamid	zvýšení AUC léčiva		61
		antikoagulancia	zvýšení INR	pouze jednotlivé případy, mechanismy nejasné	61

7 DISKUZE

V posledních 20 letech je pozorován trend zvýšeného užívání rostlinných drog, kdy stále více lidí hledá možnosti léčby ve zdrojích získaných ryze přírodním způsobem. Léčiva přírodního původu jsou kvůli své údajné bezpečnosti a menší škodlivosti také často užívaná staršími pacienty léčenými větším počtem léčiv, u kterých vzniká největší riziko lékových interakcí. Flavonoidy i kumariny jsou v léčivých rostlinách široce rozšířeny a v organismu vykazují mnoho příznivých účinků. S konvenčními syntetickými léčivy však mohou interagovat a způsobit zdravotní komplikace.^{2,5}

Cílem této diplomové práce bylo podat formou rešerše přehled o interakcích mezi přírodními flavonoidy, kumariny nebo bylinami je obsahující s konvenčními léčivy. Při zpracování jsem vycházela zejména z vědeckých článků nalezených v internetových databázích (Web of Science, Science Direct, PubMed, Google Scholar) a řady dalších informačních zdrojů. Většina získaných dat pochází z časového období mezi léty 2000 až 2018. Jako klíčová slova pro vyhledávání informací jsem využívala hlavně „flavonoids, coumarins“ a latinské či anglické názvy rostlin v kombinaci s hesly: „interactions, drug-herb interactions, drug interactions“.

Práce je rozdělena na část teoretickou a speciální. Teoretická část se zabývá obecně lékovými interakcemi, flavonoidy a kumariny jako sekundárními metabolity rostlin. Speciální část obsahuje přehled jednotlivých interakcí, které jsou výsledně shrnuty v Tabulkách č. 1, 2 a 3.

U izolovaných flavonoidů je zpracováno celkem 10 interakcí. Flavonoidy mohou ovlivňovat metabolismus léčiv skrze interakci s enzymy CYP450, P-glykoproteinem a dalšími přenašeči z řady ABC nebo SLC transportérů.^{33, 34} Tento typ interakcí je významný hlavně u léčiv s úzkým terapeutickým indexem jako je cyklosporin, digoxin nebo warfarin, kdy může dojít k výkyvům hladin léčiva a v důsledku toho zvýšení účinků včetně nežádoucích nebo naopak selhání léčby. Při současném užívání flavonoidů s takovými léčivy je proto doporučován pečlivý monitoring pacienta.

Na druhé straně jsou zkoumány i některé pozitivní interakce mezi flavonoidy a syntetickými léčivými. Často využívanou výhodnou kombinací jsou například flavonoidy s vitamínem C, které působí v organismu synergicky a vzájemně se chrání před kyslíkovými radikály. Flavonoidy rovněž snižují ulcerogenní efekt nesteroidních antiflogistik, dále potencují antineoplastické působení cytostatik a zvyšují jejich dostupnost v nádorových buňkách.

Z přírodních kumarinů zapřičiňují zvláště významné interakce furanokumariny (bergamotin, 6',7'-dihydroxybergamotin, bergapten) obsažené například v grapefruitové šťávě. Tyto látky způsobují nevratnou inhibici CYP3A4 a ovlivňují tak metabolismus řady léčiv, včetně blokátorů vápníkového kanálu, antiarytmik, statinů nebo cyklosporinu.^{63, 64}

Byly zmíněny tři farmakodynamické interakce kumarinů, z nichž nejvíce diskutovanou je interakce s antikoagulací. Pro významné antikoagulační působení kumarinů jsou však zapotřebí specifické strukturní požadavky, které většina přírodních kumarinů nespĺňuje, a proto není pravděpodobné zvýšení INR při jejich současném užívání s warfarinem. Některé jednotlivé případy warfarizovaných pacientů užívající kumarinové drogy ale ukázaly zvýšenou krvácivost.

Diplomová práce dále shrnuje interakce celkem osmi léčivých rostlin s významným obsahem flavonoidů nebo kumarinů. Nejzávažnější interakce způsobuje šťáva z citrusových plodů a extrakt z *Ginkgo biloba*. Je doporučováno vyhnout se konzumaci grapefruitové šťávy při užívání léčiv z řad substrátů CYP3A4 (felodipin, amiodaron, simvastatin), aby nedocházelo ke zvýšení koncentrace léčiv v krvi a vyššímu výskytu jejich nežádoucích účinků. Extrakt z *Ginkgo biloba* potencuje riziko krvácivých příhod v kombinaci s antitrombotickými léčivými a NSAID. Je vhodné se tomuto spolužívání vyvarovat. Další četné interakce jsem zjistila u *Silybum marianum*, *Glycine max* nebo *Angelica sinensis*.

Co se týče farmakologických skupin, objevila jsem, že nejvíce flavonoidních a kumarinových rostlin interaguje s antikoagulací, dále s cytostatiky nebo látkami ovlivňujícími centrální nervový systém.

V současné době je problematika interakcí stále častěji diskutovaným tématem v oblasti medicíny a farmacie, a to nejen díky rozsáhlému výzkumu a vývoji nových léčiv, ale i znovu narůstajícímu trendu užívání rostlinných drog. Je potřeba provádět další studie a experimenty zaměřující se na doposud nejasné mechanismy některých interakcí a jejich klinickou závažnost.

8 ZÁVĚR

Počet interakcí mezi léčivy a rostlinnými přípravky neustále narůstá, v důsledku zvýšeného užívání rostlinných drog v rámci samoléčení v kombinaci s konvenčními léčivy. Flavonoidy i kumariny jsou běžnou součástí bylinných přípravků i potravin a mohou interagovat s užívanými konvenčními léčivy velmi často.

Nejvíce interakcí bylo nalezeno u šťáv z citrusových plodů a extraktů z *Ginkgo biloba*. Následují bylinné přípravky ze *Silybum marianum*, *Glycine max* nebo *Angelica sinensis*.

Mezi farmakologické skupiny léčiv nejvíce interagující s flavonoidy a kumariny patří antikoagulancia, cytostatika a léčiva působící na centrální nervový systém.

Jsou zkoumány i některé pozitivní interakce (př. flavonoidy v kombinaci s antineoplastiky).

Některé nalezené interakce jsou pouze relativní, spekulativní a prokázány pouze *in vitro* studiemi, které mnohdy neodpovídají výsledkům v živém organismu.

Dostupné informace o interakcích flavonoidů a přírodních kumarinů s konvenčními léčivy jsou i nadále nedostačující, je zapotřebí dalšího zkoumání.

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Geneva: World Health Organization, 2007; VII-X
2. FERREIRA T. S., MOREIRA C. Z., CÁRIA N. Z., et al.: Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. Revista Brasileira de Plantas Medicinai. 2014; 16(2), 290-298.
3. CHAVEZ M. L., JORDAN M. A., CHAVEZ P. I.: Evidence-based drug-herbal interactions. Life Sciences. 2006; 78(18), 2146 - 2157
4. KUHN M. A.: Herbal remedies: Drug-herb interaction. Critical Care Nurse. 2002; 22(2), 22
5. Fytoterapie pomáhá... ale má i své limity / Lékárnické kapky. Vše o lécích, lékárnách a lékárnících / Lékárnické kapky [online]. Lékárnické kapky. [cit. 2018-02-03]. Dostupné z: <http://www.lekarnickekapky.cz/leky/spravne-po-uzivani-leku/fytoterapie-pomaha-ale-ma-i-sve-limity.html>
6. Lékové interakce v běžné klinické praxi. 1. část. Farmakoterapeutické informace [online]. 2011; 11, 1-4. [cit.2018-02-03]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/listopad-2011>
7. RANG H. P., RITTER J. M., FLOWER R. J., et al.: Rang and Dale's pharmacology. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2016; 136
8. PINKOVÁ L.: Lékové interakce. Practicus. 2013; 5, 17-21.
9. KROMBOLZ M. R., DRÁSTOVÁ M. H.: Polypragmázie - neblahý fenomén nejen v gerontopsychiatrii. Interní Medicína. 2013; 15(8-9), 263-266.
10. MARTÍNKOVÁ, J.: Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Praha: Grada. 2007; 80
11. KVĚTINA J., GRUNDMANN M.: Farmakologické interakce. Klinická Farmakologie. 2003; 17(1), 17-21.
12. CASCORBI I.: Drug Interactions - Principles, Examples, and Clinical Consequences. Deutsches Ärzteblatt International. 2012; 109 (33-34), 546-55

13. KOUSALOVÁ L., BARANOVÁ J., ANZENBACHER, P.: Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 - Část I. Interakce na úrovni CYP3A4. *Klinická Farmakologie*. 2003; 17(3), 151-157
14. NAGY M., MUČAJI P., GRANČAI D.: Farmakognózia. Biologicky aktívne rastlinné metabolity a ich zdroje. Bratislava : Herba. 2015; 31-33
15. OPLETAL L.: Přírodní látky a jejich biologická aktivita. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. 2016; 430-516
16. VOTRUBOVÁ O.: Anatomie rostlin. 3. přeprac. vyd. Praha: Karolinum. 2010; 87
17. HORBOWICZ M., KOSSON R., GRZESIUK A., et al.: Anthocyanins of Fruits and Vegetables - Their Occurrence, Analysis and Role in Human Nutrition. *Vegetable Crops Research Bulletin*. 2008; 68(1), 5-22
18. NIJVELDT R., NOOD J. E., HOORN D., et al.: Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 74(4), 418-425
19. KUMAR S., PANDEY A. K.: Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*. 2013; 1-16
20. ZEINALI M., REZAAE S. A., HOSSEINZADEH H.: An overview on immunoregulatory and anti-inflammatory properties of chrysin and flavonoids substances. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 92, 998-1009
21. SAK K.: Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. *Pharmacognosy Reviews*. 2014; 8(16), 122
22. FAGGIO C., SUREDA A., MORABITO S., et al.: Flavonoids and platelet aggregation: A brief review. *European Journal of Pharmacology*. 2017; 807, 91-101
23. KARETOVÁ D., BULTAS J.: Postavení venotonik v léčbě chronické žilní insuficience. *Remedia*. 2007; 17, 263–269
24. SLÍVA J.: Isoflavony v současné medicíně. *Edukafarm*. 2006; 26-27
25. RAYMOND B. KELLER.: Flavonoids biosynthesis, biological effects and dietary sources. New York: Nova Science Publishers. 2009; 5-22
26. SLANINA J., TÁBORSKÁ E.: Příjem, biologická dostupnost a metabolismus rostlinných polyfenolů u člověka. *Chemické listy*. 2004; 98, 239 – 245

27. CASSIDY A., MINIHAINE A.M.: The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 105(1), 10-22
28. VENUGOPALA K. N., RASHMI V., ODHAV B.: Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity. *BioMed Research International*. 2013; 1-14
29. LIANG C., JU W., PEI S., et al.: Pharmacological Activities and Synthesis of Esculetin and Its Derivatives: A Mini-Review. *Molecules*. 2017; 22(12), 387
30. TANAKA Y., FUJII W., HORI H., et al.: Relationship between coumarin-induced hepatocellular toxicity and mitochondrial function in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2016; 90, 1-9
31. DITRICOVÁ D.: Fotosenzitivní potenciál léčiv pro zevní i celkové použití. *Medicína pro praxi*. 2008; 5(10), 385-387
32. MLADĚNKA P., ZATLOUKALOVÁ L., FILIPSKÝ T., et al.: Cardiovascular effects of flavonoids are not caused only by direct antioxidant activity. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010; 49(6), 963-975
33. MIRON A., APROTOSOAIE A. C., TRIFAN A., et al.: Flavonoids as modulators of metabolic enzymes and drug transporters. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017; 1398(1), 152-167
34. DAVIES N. M., YANEZ J. A.: Flavonoid pharmacokinetics: methods of analysis, preclinical and clinical pharmacokinetics, safety, and toxicology. Hoboken, New Jersey: Wiley. 2013; 281-304
35. ALVAREZ A. I., REAL R., PÉREZ M., et al.: Modulation of the activity of ABC transporters (P-glycoprotein, MRP2, BCRP) by flavonoids and drug response. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; 99(2), 598-617
36. LIANG G., LI N., MA L., et al.: Effect of quercetin on the transport of ritonavir to the central nervous system in vitro and in vivo. *Acta Pharmaceutica*. 2016; 66(1)
37. CHEN C., ZHOU J., JI C.: Quercetin: A potential drug to reverse multidrug resistance. *Life Sciences*. 2010; 87(11-12), 333-338
38. JOHNSON E. J., WON C. S., KÖCK K., et al.: Prioritizing pharmacokinetic drug interaction precipitants in natural products: application to OATP inhibitors in grapefruit juice. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2017; 38(3), 251-259

39. WON C. S., LAN T., VANDERMOLEN K. M., et al.: A Modified Grapefruit Juice Eliminates Two Compound Classes as Major Mediators of the Grapefruit Juice-Fexofenadine Interaction: An In Vitro-In Vivo “Connect”. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 53(9), 982-990
40. ANZENBACHER P., ZANGER U. M.: *Metabolism of drugs and other xenobiotics*. Weinheim: Wiley-VCH. 2012; 543-582
41. YU C. P., WU P., HOU Y.C., et al.: Quercetin and Rutin Reduced the Bioavailability of Cyclosporine from Neoral, an Immunosuppressant, through Activating P-Glycoprotein and CYP 3A4. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011; 59(9), 4644-4648
42. YANG C.Y., CHAO P.D.L., HOU Y.C., et al.: Marked decrease of cyclosporin bioavailability caused by coadministration of ginkgo and onion in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2006; 44(9), 1572-1578
43. HSU P., SHIA C., LIN S. P., et al.: Potential Risk of Mulberry–Drug Interaction: Modulation on P-Glycoprotein and Cytochrome P450 3A. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013; 61(18), 4464-4469
44. SRINIVAS N. R.: Recent trends in preclinical drug-drug interaction studies of flavonoids - Review of case studies, issues and perspectives. *Phytotherapy Research*. 2015; 29(11), 1679-1691
45. WANG Y. H., CHAO P. D., HSIU S. L., et al.: Lethal quercetin-digoxin interaction in pigs. *Life Sciences*. 2004; 74(10), 1191-7
46. RAVIKUMAR R. D., KHURANA A., BALE S., et al.: Natural flavonoids silymarin and quercetin improve the brain distribution of co-administered P-gp substrate drugs. *SpringerPlus*. 2016; 5(1), 1618
47. NAVRÁTILOVÁ L., RAMOS-MANDÍKOVÁ J., PÁVEK P., et al.: Honey flavonoids inhibit hOATP2B1 and hOATP1A2 transporters and hOATP-mediated rosuvastatin cell uptake in vitro. *Xenobiotica*. 2017; 1-11
48. FAN L., ZHANG W., GUO D.: The Effect of Herbal Medicine Baicalin on Pharmacokinetics of Rosuvastatin, Substrate of Organic Anion-transporting Polypeptide 1B1. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 83(3), 471-476

49. DUAN K. M., WANG S.Y., OUYANG W., et al.: Effect of Quercetin on CYP3A Activity in Chinese Healthy Participants. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2012; 52(6), 940-946
50. NGUYEN M. A., STAUBACH P., WOLFFRAM S., et al.: The Influence of Single-Dose and Short-Term Administration of Quercetin on the Pharmacokinetics of Midazolam in Humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015; 104(9), 3199-3207
51. POÓR M., BODA G., NEEDS P. W., et al.: Interaction of quercetin and its metabolites with warfarin: Displacement of warfarin from serum albumin and inhibition of CYP2C9 enzyme. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 88, 574-581
52. RIMAC H., DUFOUR C., DEBELJAK Ž., et al.: Warfarin and Flavonoids Do Not Share the Same Binding Region in Binding to the IIA Subdomain of Human Serum Albumin. *Molecules*. 2017; 22(7), 1153
53. CHEN X., JIN J., CHEN Y.: Effect of scutellarin on the metabolism and pharmacokinetics of clopidogrel in rats. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2015; 36(1), 64-68
54. STARGROVE M. B., TREASURE J., MCKEE D. L.: Herb, nutrient, and drug interactions: clinical implications and therapeutic strategies. St. Louis, Mo.: Mosby/Elsevier. 2008; 395, 123-130
55. SAWRAJ S., BHARDAWAJ T. R., SHARMA P. D.: Design, synthesis and evaluation of novel indomethacin–flavonoid mutual prodrugs as safer NSAIDs. *Medicinal Chemistry Research*. 2011; 20(6), 687-694
56. SINGH D. P., BORSE S. P., NIVSARKAR M.: Overcoming the exacerbating effects of ranitidine on NSAID-induced small intestinal toxicity with quercetin: Providing a complete GI solution. *Chemico-Biological Interactions*. 2017; 272, 53-64
57. ERDOGAN S., DOGANLAR O., DOGANLAR Z. B., et al.: Naringin sensitizes human prostate cancer cells to paclitaxel therapy. *Prostate International*. 2017; 1-10
58. KLIMASZEWSKA-WISNIEWSKA A., HALAS-WISNIEWSKA M., TADROWSKI T., et al.: Paclitaxel and the dietary flavonoid fisetin: a synergistic

- combination that induces mitotic catastrophe and autophagic cell death in A549 non-small cell lung cancer cells. *Cancer Cell International*. 2016; 16(1)
59. XU Z., WANG F., TSANG S., et al.: Anxiolytic-Like Effect of Baicalin and its Additivity with other Anxiolytics. *Planta Medica*. 2006; 72(02), 189-192
 60. UIFĂLEAN A., SCHNEIDER S., IONESCU C., et al.: Soy Isoflavones and Breast Cancer Cell Lines: Molecular Mechanisms and Future Perspectives. *Molecules*. 2016; 21(1), 13
 61. WILLIAMSON E., DRIVER S., BAXTER K.: *Stockley's herbal medicines interactions*. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press. 2013; 176-434
 62. ZHANG X., COOK K. L., WARRI A.: Lifetime Genistein Intake Increases the Response of Mammary Tumors to Tamoxifen in Rats. *Clinical Cancer Research*. 2017; 23(3), 814-824
 63. SAITO M., HIRATA-KOIZUMI M., MATSUMOTO M., et al.: Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: focus on recent studies. *Drug Safety*. 2005; 28(8), 677-94
 64. BOULLATA J. I., ARMENTI V. T.: *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. Humana Press. 2010; 175-189
 65. PIRMOHAMED M.: Drug-grapefruit juice interactions: two mechanisms are clear but individual responses vary. *British medical journal*. 2013; 346(7890), 9
 66. BAILEY D. G., DRESSER G., ARNOLD J. M. O.: Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?. *Canadian Medical Association Journal*. 2013; 185(4), 309-316
 67. SAY A., AYAR A., ÇAKIR D.: Interaction Between Grapefruit Juice and Drugs. *Acta Physica Polonica A*. 2017; 132(3-II), 1030-1031
 68. DAHAN A., AMIDON G. L.: Grapefruit Juice and its Constituents Augment Colchicine Intestinal Absorption: Potential Hazardous Interaction and the Role of P-Glycoprotein. *Pharmaceutical Research*. 2009; 26(4), 883-892
 69. SICA D.: Interaction of Grapefruit Juice and Calcium Channel Blockers. *American Journal of Hypertension*. 2006; 19(7), 768-773
 70. JÁUREGUI-GARRIDO B., JÁUREGUI-LOBERA I.: Interactions between antiarrhythmic drugs and food. *Nutricion Hospitalaria*. 2012; 27(5), 1399-407

71. LIBERSA C. C., BRIQUE S. A., MOTTE K. B.: Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2000; 49(4), 373-378
72. LILJA J. J., NEUVONEN M., NEUVONEN P. J.: Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004; 58(1), 56-60
73. LILJA J.: Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000; 68(4), 384-390
74. LEE J. W., MORRIS J. K., WALD N. J.: Grapefruit Juice and Statins. *The American Journal of Medicine*. 2016; 129(1), 26-29
75. CZIGLE S., TÓTH J.: Fytofarmaká a potraviny – klinicky významné interakcie pre všeobecných lekárov. *Raabe*. 2016; 40-48, 79-91
76. TŮMOVÁ L., BAJEROVÁ J.: Ginkgo biloba - interakce s ostatními léky. *Praktické lékařství*. 2006; 2(5), 229-230
77. ABAD M. J., BEDOYA L. M., BERMEJO P.: An Update on Drug Interactions with the Herbal Medicine Ginkgo biloba. *Current Drug*. 2010; 11(2), 171-181
78. UNGER M.: Pharmacokinetic drug interactions involving Ginkgo biloba. *Drug Metabolism Reviews*. 2013; 45(3), 353-385
79. MATTHEWS M. K.: Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1998; 50(6), 1933-1934
80. BONE K. M.: Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: What is the evidence?. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2008; 52(7), 764-771
81. CHUA Y. T., ANG X. L., ZHONG X.M., et al.: Interaction between warfarin and Chinese herbal medicines. *Singapore Medical Journal*. 2015; 56(01), 11-18
82. STODDARD G. J., ARCHER M., SHANE-McWHORTER L., et al.: Ginkgo and Warfarin Interaction in a Large Veterans Administration Population. *AMIA Annual Symposium Proceedings*, 2015; 1174–1183.
83. WANG Q, ZHAO W, MA C.: Protective effects of Ginkgo biloba extract on gastric mucosa. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2000; 21(12), 1153-1156

84. HIRANO H, YOKOI T.: Studies on gastric lesion protective substances in crude drugs: Isolation of active principle from the leaves of Ginkgo biloba L. *Journal of Traditional Medicines*. 2010; 27(2), 53-58
85. FRASSOVÁ Z., RUDÁ-KUČEROVÁ J.: Milk Thistle (*Silybum Marianum*) as a Supportive Phytotherapeutic Agent in Oncology. *Klinicka Onkologie*. 2017; 30(6), 426-432
86. SHAHBAZI F., SADIGHI S., DASHTI-KHAVIDAKI S., et al.: Effect of Silymarin Administration on Cisplatin Nephrotoxicity: Report from A Pilot, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytotherapy Research*. 2015; 29(7), 1046-1053
87. FUHR U., BECKMANN-KNOPP S., JETTER A., et al.: The Effect of Silymarin on Oral Nifedipine Pharmacokinetics. *Planta Medica*. 2007; 73(14), 1429-1435
88. HAN Y., GUO D., CHEN Y., et al.: Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009; 65(6), 585-591
89. NAKAMURA Y., OHSAWA I., GOTO Y., et al.: Soy isoflavones inducing overt hypothyroidism in a patient with chronic lymphocytic thyroiditis: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2017; 11(253), 1-5
90. SKELIN M., LUCIJANIĆ T., AMIDŽIĆ KLARIĆ D., et al.: Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clinical Therapeutics*. 2017; 39(2), 378-403
91. TORO-FUNES N., BOSCH-FUSTE J., LATORRE-MORATALLA M. L., et al.: Biologically active amines in fermented and non-fermented commercial soybean products from the Spanish market. *Food Chemistry*. 2015; 173, 1119-1124
92. GE B., ZHANG Z., ZUO Z.: Updates on the Clinical Evidenced Herb-Warfarin Interactions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014; 1-18
93. Cranberry/warfarin/paracetamol: INR elevation. *Reactions Weekly*. 2011, (1361), 16-17. [cit.2018-03-09]. Dostupné z:
<https://search.proquest.com/openview/155a70b4fc842f0473d80c394c52d067/1?pq-origsite=gscholar&cbl=43703>

94. MELLEN C. K., FORD M., RINDONE J. P.: Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010; 70(1), 139-142
95. USHIJIMA K., TSURUOKA S., TSUDA H., et al.: Cranberry juice suppressed the diclofenac metabolism by human liver microsomes, but not in healthy human subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009; 68(2), 194-200
96. SRIDHARAN K., SIVARAMAKRISHNAN G.: Interaction of Citrus Juices with Cyclosporine: Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2016; 41(6), 665-673
97. MALIE R., MARLÈNE B., THEUNIS G. C.: Drug-Drug Interaction After Single Oral Doses of the Furanocoumarin Methoxsalen and Cyclosporine. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 46(7), 768-769
98. ALQASOUMI S. I., AL-REHAILY A. J., ABDEL-KADER M. S.: Phytochemical and pharmacological study of *Ficus cordata* growing in Saudi Arabia. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2014; 27(6), 1841-1849
99. LIU W. X., JIA F. L., HE Y. Y., et al.: Protective effects of 5-methoxypsoralen against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *World Journal Of Gastroenterology*. 2012; 18(18), 2197-20
100. LEE Y., SEO Y. J., LEE J. H., et al.: High-dose prednisolone and psoralen ultraviolet A combination therapy in 36 patients with vitiligo. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2007; 32(5), 499-501
101. LUSZCZKI J. J., GLOWNIAK K., CZUCZWAR S. J.: Time-course and dose-response relationships of imperatorin in the mouse maximal electroshock seizure threshold model. *Neuroscience Research*. 2007; 59(1), 18-22
102. ZAGAJA M., ANDRES-MACH M., SKALICKA-WOŹNIAK K., et al.: Assessment of the combined treatment with umbelliferone and four classical antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Pharmacology*. 2015; 96(3-4), 175-180
103. SPILKOVÁ J., et al.: *Farmakognozie*. Praha: Univerzita Karlova v Praze, Karolinum. 2016; 95-101

104. TAMURA S., WARABI Y., MATSUBARA S.: Severe liver dysfunction possibly caused by the combination of interferon beta-1b therapy and melilot (sweet clover) supplement. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012; 37(6), 724-725
105. BARNES J., ANDERSON L. A., PHILLIPSON J. D.: *Herbal medicines*. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press. 2007; 54-56, 456-458.
106. JAKOVLJEVIC V., RASKOVIC A., POPOVIC M., et al.: The effect of celery and parsley juices on pharmacodynamic activity of drugs involving cytochrome P450 in their metabolism. *European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics*. 2002; 27(3), 153-156
107. CHEN S. W., MIN L., LI W. J., et al.: The effects of angelica essential oil in three murine tests of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2004; 79(2), 377-382
108. QI H., JIANG Z., WANG C., et al.: Sensitization of tamoxifen-resistant breast cancer cells by Z-ligustilide through inhibiting autophagy and accumulating DNA damages. *Oncotarget*. 2017; 8(17), 29300-29317
109. MA H., LI L., DOU G., et al.: Z-ligustilide restores tamoxifen sensitivity of ER α negative breast cancer cells by reversing MTA1/IFI16/HDACs complex mediated epigenetic repression of ER α . *Oncotarget*. 2017; 8(17), 29328-29345

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakognozie

Školitel: doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.

Student: Tereza Sigmundová

Název diplomové práce: Interakce flavonoidů a přírodních kumarinů s konvenčními léčivy

Klíčová slova: léčivá rostlina, flavonoidy, kumariny, interakce

Cílem této diplomové práce je zpracovat přehled interakcí, které vznikají následkem současného užití konvenčních léčiv a flavonoidů, kumarinů či léčivých rostlin je obsahujících. Ke sběru dat byly využity především vědecké články z let 2000-2018 nalezené v internetových databázích (Web of Science, Science Direct, PubMed, Google Scholar). Flavonoidy mohou ovlivňovat metabolismus léčiv skrze interakci s enzymy CYP450, P-glykoproteinem a dalšími přenašeči z řady ABC nebo SLC transportérů. Tento typ interakcí je významný hlavně u léčiv s úzkým terapeutickým indexem jako je cyklosporin, digoxin nebo warfarin. Furanokumariny (bergamotin, 6',7'-dihydroxybergamotin, bergapten) obsažené například v grapefruitové šťávě způsobují nevratnou inhibici CYP3A4 a ovlivňují tak farmakokinetiku řady léčiv. Z terapeutických skupin nejvíce interagují flavonoidy a kumariny s antikoagulancii, cytostatiky nebo látkami ovlivňujícími centrální nervový systém. Jsou uvedeny také interakce šťávy z citrusových plodů, extraktu z *Ginkgo biloba* a dalších léčivých rostlin jako *Silybum marianum*, *Glycine max* nebo *Angelica sinensis*. Dostupné informace o interakcích flavonoidů a přírodních kumarinů s konvenčními léčivy jsou však i nadále nedostačující, je zapotřebí dalšího zkoumání.

ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacognosy

Supervisor: doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.

Student: Tereza Sigmundová

Title of Thesis: Flavonoids and natural coumarins interactions with conventional medicine

Keywords: medicinal plant, flavonoids, coumarins, interactions

The aim of this diploma thesis is to give an overview of the interactions between conventional drugs and simultaneous use of flavonoids, coumarins or medicinal plants containing flavonoids and coumarins. Cited literature includes articles published since 2000 till 2018, that were collected mostly using online databases (Web of Science, Science Direct, PubMed, Google Scholar). Flavonoids can affect the metabolism of drugs through interaction with CYP450 enzymes, P-glycoprotein, ABC or SLC transporters. This type of interaction is particularly important for drugs with narrow therapeutic index such as cyclosporin, digoxin or warfarin. Furanocoumarins contained for example in grapefruit juice cause irreversible inhibition of CYP3A4 enzyme and affect the pharmacokinetics of many drugs. The major drug classes that have been reported to present pharmacodynamic interactions with flavonoids or natural coumarins are anticoagulants, cytostatics and central nervous system agents. The thesis also describes interactions of citrus juices, *Ginkgo biloba* extract and other medicinal plants like *Silybum marianum*, *Glycine max* or *Angelica sinensis*. Available information on the interactions of flavonoids and natural coumarins with conventional drugs is still inadequate and further investigation is required.