

ОБЗОР REVIEW

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ РАСТИТЕЛНИ И ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ НА НИВО ЦИТОХРОМ Р 450

Илияна Янева¹, Валентин Балабански², Валентина Белчева³, Татяна Каранешева¹

¹Национален център по общественото здраве и анализи

²Kantonsspital Graubünden, Sweetzerland

³Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна

INTERACTIONS BETWEEN HERBS AND DRUGS AT THE LEVEL OF CYTOCHROME P 450

Iliana Yaneva¹, Valentin Balabanski², Valentina Belcheva³, Tatyana Karanesheva¹

¹National Center of Public Health and Analyses

²Kantonsspital Graubünden, Sweetzerland

³Faculty of Pharmacy, MU-Varna

РЕЗЮМЕ

При приемане на лекарства едновременно с храни, растителни продукти, никотин, алкохол са възможни лекарствени взаимодействия между тях.

Направен е литературен преглед на нежелани потенциални клинични взаимодействия на фармакокинетично ниво (ензимна суперфамилия цитохром Р450) между растителни продукти (РП)¹ и лекарствени продукти (ЛП)², приемани едновременно. На РП често не се отдава необходимото значение за възникване на нежелани ефекти при съвместната им употреба с ЛП. Те се подценяват както от пациенти, така и от лекари.

Преобладаващият механизъм на лекарствени взаимодействия на фармакокинетично ниво е системата на цитохром Р-450 (СУР450). СУР450 е една от най-важните системи за биотрансформация на лекарствата. СУР 450 ензими са отговорни за метаболизма на повече от 50% от лекарствата. При хората са установени над 50 СУР450 изоензими, които са групирани в различни класове и семейства. Изоензимите, играещи най-значителна роля за метаболизма на лекарствата, са: СУР 1А2, СУР 2А6, СУР 2В6, СУР 2С9, СУР 2D6, СУР 2Е1, СУР 3А4. Растителни инградиенти могат да окажат влияние върху активността на ензимната суперфамилия на цитохром Р450 по два механизма – индукция и инхибиция на изоензимите. Използването на *in vitro* и *in vivo* подходи при изследване на механизма на действие на РП и на БАВ³, изолирани от растения, са довели до идентифицирането им като субстрати, инхибитори и/или индуктори на СУР различни изоензими.

Заключение: РП, инхибитори и индуктори на изоензими на цитохром Р450, модулират ефективността на ЛП-субстратите им при едновременната им употреба. За да се избегнат подобни ситуации при пациенти, приемащи РП и лекарства, се препоръчва това да не става едновременно, а с интервал от 1,5–2 часа.

Ключови думи: растителни продукти, лекарствени продукти, лекарствени взаимодействия, цитохром Р450

ABSTRACT

Taking drugs simultaneously with plant products, nicotine, alcohol, insecticides can lead to different drug interaction between them.

A literature review of potential adverse clinical interaction at pharmacokinetic level (cytochrome P450 enzyme superfamily) between plant products¹ and medical products² taken concomitantly has been performed. Necessary importance to plant products to cause side effects when taken in a combination with medical products is not given often. They seem to be underestimated by physicians and patients. The leading mechanism of drug interaction at pharmacokinetic level is the cytochrome P450 system (CYP450). CYP450 is one of the most important systems for biotransformation of drugs. CYP 450 enzymes are responsible for the metabolism of more than 50 percent of the drugs. Among people are found more than 50 isoenzymes which are classified in different classes and families. The isoenzymes with the most valuable role for the metabolism of drugs are CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2B6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4. Plant ingredients can affect the activity of the cytochrome P450 enzyme superfamily by two mechanisms – induction and inhibition of isoenzymes. The use of in vitro and in vivo approaches in studying the mechanism of action of plant products and of bioactive substances isolated from plants has led to their identification as substrates, inhibitors and/or inducers of various CYP isoenzymes.

Conclusion: Plant products which are inhibitors or inducers of cytochrome P450 enzymes can modulate the effectiveness of drug substrates of this system at the pharmacokinetic level in their concomitant use. To avoid such situations in patients taking plant products and drugs, it is recommended for this not to happen concomitantly but at 1.5-2 hour intervals.

Keywords: plant products, medical products, herb-drug interactions, cytochrome P450

ВЪВЕДЕНИЕ

Растителните продукти (РП) за по-голяма част от населението в света са основен метод, използван за здравни и фармацевтични цели (15,60,75).

Много пациенти са склонни към самолечение с РП, като ги приемат съвместно с лекарствени продукти (ЛП). В последните десетилетия се появило множество публикации, които акцентират върху нежеланите ефекти, наблюдавани при едновременната употреба на РП, храни и ЛП (4). Около 25% от възрастните американци съобщават за едновременно приемане на ЛП с хранителни добавки (20).

Негативното отношение на някои лекари към традиционните медицински практики, базирани на фитотерапевтичния метод, също води до недостатъчно признаване на потенциалните лекарствени взаимодействия между РП и ЛП (58).

Хербалната фармакокинетиката прогнозира и предоставя полезна информация относно взаимодействията между РП и ЛП (68).

Различните БАВ, съдържащи се в растенията, употребата на няколко растения под формата на растителен сбор, индивидуалните параметри, оказващи влияние върху хербалната фармакокинетика

(възраст, генетично разнообразие, диетични навици и т.н. на населението), обясняват наличието на недостатъчна информация в тази насока.

В момента за малка част от ЛП и РП е налична информация от клинични проучвания за потенциални взаимодействия между тях (40) и е необходимо в тази насока да се проведат бъдещи изследвания (28).

Лекарствени взаимодействия

Лекарствените взаимодействия могат да се осъществяват на различни нива – фармацевтично, фармакокинетично и фармакодинамично.

В лекарствените взаимодействия на фармакокинетично ниво вземат участие различни ензими и транспортни системи. Черният дроб е най-важният орган, отговорен за метаболизма на лекарствата. Ензимните реакции се извършват в две фази: първа – окисление, редукция, хидролиза и втора – конюгиране с киселини (1).

Цитохром P450

Ключова роля в метаболитните реакции на лекарствата от първа фаза играе микрозомален клас хемопротейин, наречен цитохром P450 – суперфамилия от хем- съдържащи протеини (2), разположени в липофилните мембрани на гладкия ендоплазматичен ретикулум, концентрирани предимно

в хепатоцитите и ентероцитите, а също така и в бъбреците, кожата, белите дробове, мозъка (27,41,46).

Общата формула на отделните изоензими на ензимната суперфамилия CYP P450 е CYP_nX_m. Фамилиите (n) се обозначават с арабски цифри, субфамилиите (X) – с главна буква, а всеки отделен изоензим (m) – с арабска цифра (2,37).

При хората са установени над 50 CYP450 изоензима, които са групирани в различни класове и семейства (16, 37). Изоензимите, играещи значителна роля за метаболизма на лекарствата, са: CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2B6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 (46,80).

Субфамилия CYP3A е най-голямата такава. Тя се състои от изоензими, експресирани в основните метаболитни органи на човека – черен дроб и тънки черва (12,20,57,69, 74,82). Най-съществено значение за метаболизма на лекарствата има изоензим CYP3A4 (16). Количеството му е 30% от тоталното съдържание на цитохрома (43). Повече от половината му количество е експесирано в стомашно-чревния тракт. Полиморфизмът към изоензим CYP3A4 при различни етноси може да бъде един от основните механизми за отговор към лекарствени взаимодействия (28).

От субфамилия CYP2C значение за метаболизма на лекарствата оказват изоензими: CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 (65,80). Изоензим CYP2C9 представлява 20% от цялата суперфамилия на цитохрома. При изоензим CYP2C19 е наблюдаван генетичен полиморфизъм (27).

С клинична значимост от субфамилия CYP2D е изоензим CYP2D6 (45), който метаболизира повече от 80 лекарства (75).

Малко лекарства се метаболизират от изоензим CYP2E1 (40), съставляващ 10% от чернодробните изоензими CYP450.

Ксенобиотиците могат да си взаимодействат по няколко начина с CYP450 системата: дадено съединение може да бъде субстрат, т.е. да се метаболизира от един или няколко изоензима на CYP, или да бъде индуктор, или инхибитор на тези изоензими. Дадено вещество може да е индуктор на CYP изоензим, на един изоензим да бъде субстрат или може да индуцира няколко различни изоензими в същото време (68).

Хербални инградиенти могат да окажат влияние върху активността на ензимната суперфамилия на цитохром P450 по два механизма – индукция и инхибиция (19,43). Използването на *in vitro* и *in vivo*, и подходи при изследване на механизма на

действие на РП и на БАВ, изолирани от растения, са довели до идентифицирането им като субстрати, инхибитори и/или индуктори на CYP различни изоензими (2,22).

Ензимна индукция

Много липидоразтворими лекарства ускоряват метаболизирането на други лекарства, при едновременно приемане, чрез индукция на чернодробните микрозомни и други ензими. Индукцията е бавен процес, зависещ от скоростта на синтез на нови ензими и обикновено се развива няколко дни след приема на индуциращия агент (43). Максималният ефект се наблюдава най-често след 2–3 седмици и продължава обикновено също такъв период след спиране на индуциращия агент. Индукцията на даден изоензим води до намаляване на плазмените концентрации на субстратите му, чрез намаляване на техния метаболизъм, в резултат на което се наблюдава намаляване на фармакологичните им ефекти (68). CYP ензимната индукция рядко води до токсичност, освен в случаите, когато метаболитът е с особено вредно въздействие (61).

Ензимна инхибиция

Нежелани клинични взаимодействия са свързвани и с инхибиция на лекарство-метаболизиращите ензими (JME) (40). Инхибиторите на изоензими на цитохром P450 забавят биотрансформацията на ЛП-субстрати на изоензимите и по такъв механизъм способстват за повишаване на плазмената концентрация на субстратите, което повишава риска от нежелани лекарствени реакции (1).

Ензимната инхибиция може да доведе до кумулиране на лекарствата субстрати и ако лекарствата са с малък терапевтичен индекс, може да се развие за кратко време токсичност (30). Ензимната инхибиция е по-бърз процес от ензимната индукция и може да се появи в рамките на първите 24 часа от излагането на въздействието на инхибитора.

На таблица 1 са представени ЛП-субстрати на изоензими на CYP450, РП – инхибитори и индуктори на някои изоензими на цитохром P450.

РП-индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими

Жълтият кантарион е едно от най-често съобщаваните растения, участващи в лекарствени взаимодействия с ЛП (Таблица 1) (7,71). Едновременната му употреба с лекарства, метаболизирани чрез системата на CYP450 в черния дроб, може да доведе до променени в терапевтичните нива на субстратите лекарства на тази система, поради индукция на изоензими на системата от жълтия кантарион. По данни на автори жълтият кантарион индуцира активността на

Таблица 1. Субстрати на изоензими, РП – инхибитори и индуктори на някои изоензими на цитохром Р 450

Изоензими	Субстрати на изоензими	Инхибитори на изоензими – повишават плазмената концентрация на субстратите	Индуктори на изоензими - намаляват плазмената концентрация на субстратите
CYP1A2	Propranolol (4) Theophylline (2,4,47) Warfarin (2,4,47) Fluvoxamine (2) Mexiletine (2) Verapamil (4) Clopidogrel (4) Acetaminophen (2,4,47) Antipyrine (2,4,47) Caffeine (2,4,47) Clomipramine (2,4,47) Tamoxifen (47)	Плодове от лимонник - Schisandra fruit (4,35,47) Ехинацея - Echinacea purpurea (26,47) Лайка - Matricaria chamomilla (4,21,47) Грейпфрут - сок и плодове (4) Глухарче - Taraxacum officinale (4) Бял трън - Silybum marianum (4) Гинко - Ginkgo biloba (5) Червена детелина – Red Clover (4,78) Елеутерокок – Eleuterococcus senticosus (4) Градински чай - Salvia officinalis (4,20,47)	Ехинацея - Echinacea purpurea Moench Жълт кантарион - Hypericum perforatum (68) Брюкселско зеле (4) Броколи (4) Диоксин (4) Тютюнопушене (4) Кудзу - Pueraria lobata (53) Розмарин - Rosmarinus officinalis L (80).
CYP2C9	S-warfarin (2,4,47) Fuvastatin, (2,4) Rosuvastatin (2) Losartan (2,4,47) НПВС ¹ , (2,4) Ibuprofen (2,4,47) Celecoxib (2,4,47) Phenytoin (2,4,47) Trimethadione Sulfaphenazole (47)	Китайски лимонник – плодове - Schisandra fruit (4,35) Бял трън - Silybum marianum L. (4,47) Чесън - Allium sativum L. Награгоphytum procumbens (Burch.) DC. ex Meisn. (47) Годжи бери - Lycium barbarum L. (23, 47) Vergamottin lime juice (4) Глухарче - Taraxacum officinale (4,78) Сок от нар - Punica granatum (4) Сок от червена боровинка - Vaccinium vitis-idaea (4) Червена детелина - Red Clover (4) Елеутерокок - Eleuterococcus senticosus (4)	Жълт кантарион – Hypericum perforatum L (47) Женшен - Panax ginseng (47)
CYP2C19	Omeprazole (2) Lanzoprazole (2) Diazepam (2) Imipramin (2) Acenocumarol (2,47) Warfarin (4) Clopidogrel (4)	Чесън – Allium sativum L (20) Китайски лимонник плодове – Schisandra fruit (4,20,35) Кава - Piper methysticum (47)	Жълт кантарион - Hypericum perforatum L (4,47)
CYP2D6 Метаболизира над 80 ЛС	Metoprolol Propranolol, Bisoprolol Propafenone Mexiletine Codeine Fluoxetine, Thioridazine Clozapine, Haloperidol, Risperidone, др. (2,47)	Китайски лимонник - плодове - Schisandra fruit (35, 47) Лайка – Matricaria chamomilla (2) Елеутерокок - Eleutherococcus Senticoccus (47) Сладък корен - Gycyrrhiza glabra (47) Нар – Punica granatum (47) Ревен – Rheum palmatum (47) Женшен – Panax ginseng (47) Ароматичен джинджирил – Zingiber aromaticum (47) Черен пипер – Piper nigrum (47) Черен кохош – Cimicifuga racemosa (47) Андрографис – Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees. (47) Хидрастис - Hydrastis canadensis (47) Кава – Piper methysticum (47)	

CYP2E1	Paracetamole Ethanol Isoflurane D-Acetaminophen, Chlorzoxazone Enflurane Halothane (2,47)	Остра алкохолна консумация (2,38) Чесън – <i>Allium savitum</i> L (55,76). Кудзу – <i>Pueraria lobata</i> (22)	Алкохолизъм (2) Жълт кантарион – <i>Hypericum perforatum</i> L (38,69,71) Розмарин – <i>Rosmarinus officinalis</i> (80)
CYP3A4	Aamiodarone, (2) Diltiazem, (2) Verapamil (2,4) Atorvastatin(2) Simvastatin Lovastatin, (2, 4) Cyclosporin (2) Tamoxifen, Diazepam, Midazolam (2,66) Alprazolam, Triazolam, (2,4) Ethinyl estradiol, Testosterone Progesterone, Carbamazepin Ritonavir, Saquinavir, Indinavir, Sulfamethoxazole Miconazole, Erythromycin, Spironolactone, Methadone, Acetaminophen, Lidocaine (47) Clopidogrel (4) (2,4,47,66)	Грейпфрут (сок и плодове) в черва (4,45,47) Citrus paradisi (6',7'-дихидроксибергамотин) Портокал - <i>Citrus aurantium</i> (27,47) Лайм бергамот (20) Ехинацея – <i>Echinacea purpurea</i> (22) Зелен чай – <i>Camellia sinensis</i> (2,21,22,47,51) Кафе (4) Кудзу - <i>Pueraria lobata</i> (пурерарин) (22,47) Глухарче - <i>Taraxacum officinale</i> (4) Магданоз - <i>Petroselinum crispum</i> (4) Китайски лимонник – <i>Schisandra fr.</i> (4,35) Елеутерокок - <i>Eleuterococcus senticosus</i> (Rupr. et Maxim J Maxim.), (4,63,47) Котешки нокът – <i>Uncaria tomentosa</i> (12,47) Кава – <i>Piper methysticum</i> (47) Сладък корен - <i>Glycyrrhiza glabra</i> L (3,47) Гинко билоба - <i>Ginkgo biloba</i> L (4,5,47) Бял трън (<i>Silybum marianum</i> L. Хидрастис - <i>Hydrastis canadensis</i> (47) Чесън - <i>Allium savitum</i> L (47) Виснага - <i>Ammi visnaga</i> (47) Черен кохош - <i>Cimicifuga racemosa</i> (47) Лайка - <i>Matricaria chamomilla</i> (4) Копър - <i>Anethum graveolens</i> (4) Кава - <i>Piper methysticum</i> (47) Валериана - <i>Valleriana officinalis</i> (39)	Мед (4) Жълт кантарион - <i>Hypericum perforatum</i> L (2,4,68,71) Зелен чай - <i>Camellia sinensis</i> (4,20,47) Ехинацея – <i>Echinacea purpurea</i> (26,47) Розмарин – <i>Rosmarinus officinalis</i> L (47,80) Женшен – <i>Panax ginseng</i> (1,2,33,47)

¹Нестероидни противовъзпалителни средства

изоензими CYP1A2 при жени, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 (4,27,28,45,46,47,62,71,84) и намалява плазмената концентрация на субстратите на тези изоензими (таблица 1). Оказвайки индуциращо действие върху изоензим CYP2C9, жълтият кантарион увеличава клирънса на варфарина, като намалява терапевтичния му ефект (9). След 14-дневно лечение с жълт кантарион значително се понижава плазмената концентрация на омепразол (71) (индуциране на изоензим CYP2C19). На индукция на изоензим CYP1A2 от жълтия кантарион у жени се дължи понижаване на концентрацията в кръвта на верапамил, пропранолол, кофеин, теофилин (50), клопидогрел (4) при едновременното им приемане.

Индукцията на изоензим CYP3A4 от жълтия кантарион води до значими клинични взаимодействия между него и субстратите на изоензима при съвместната им употреба (таблица 1). Така например при съвместна употреба на жълт кантарион с нифедипин (66), алпразолам (43), мидазолам (51), циклоспорин (7), ловастатин и симвастатин (4,61,65), индинавир (54), орални контрацептиви (25) се наблюдава намаляване на плазмената концентрация на лекарствата субстрати на изоензима. Индуцирането на CYP3A4 от жълтия кантарион се обяснява с БАВ хиперфорин, съдържащо се в жълтия кантарион (18,45). Изолирани проучвания предполагат възможност както за инхибиране, така и за индуциране

на изоензим СУР3А4 от жълт кантарион (68), но личните данни от клинични проучвания и доклади за отделни случаи установяват, че е малко вероятно жълтият кантарион да инхибира СУРР450 (81). При жени жълтият кантарион има по-голям индуциращ ефект върху изоензим СУР3А4, което се обяснява с по-интензивна експресия на гена СУР3А4 у тях, което предполага наличие на полов диморфизъм в индуцирането на СУР3А4 (28,30).

СУР1А2 се индуцира от брюкселско зеле, броколи, кудзу, което води до понижаване на концентрацията на субстратите на изоензима в кръвта (таблица 1) (4,49,80).

Розмаринът индуцира изоензимите СУР2Е1, СУР1А2, СУР3А4 и потенциално понижава плазмената концентрация на субстратите на изоензимите (таблица 1).

СУР3А4 се индуцира и от често използваната храна – мед, който намалява плазмените концентрации на ловастатин и симвастатин (4).

В ин витро изследвания със суров екстракт от женшен е установено инхибиране на изоензим СУР2Е1 активността у мишки и в човешки микростоми (33,36). Според автори БАВ гинсенозиди, съдържащи се в женшена, оказват слаба инхибиторна активност върху изоензими СУР3А4, СУР2Д6, СУР2С9, СУР2С19, СУР3А4 (1,4,7). Тези резултати предстои да бъдат доказани.

Изоензим СУР3А4 се индуцира от женшен (36) и от зелен чай в черния дроб, което води до намаляване на плазмените концентрации на субстратите на изоензима - аторвастатин, фелодипин, пропafenон, верапамил (4).

Ехинацеята (26,47) и зеленият чай (20) в черния дроб индуцират изоензим СУР3А4 и потенциално могат да доведат до намаляване на плазмените концентрации на субстратите на изоензима (таблица 1). Така например наблюдавани са намаляване на концентрациите на субстратите на изоензим СУР3А4 в кръвта – аторвастатин, фелодипин, пропafenон, верапамил, след съвместната им употреба с женшен (36) или със зелен чай (4).

РП-инхибитори на лекарство-метаболизиращите ензими (ЛМЕ)

Сокът от грейпфрут е инхибитор на ЛМЕ и повишава плазмените концентрации на субстратите на СУР3А4 като: домперидон, дроперидол, сиденафил (виагра), нифедипин; статини, циклоспорин, мидазолам и триазолам и др., при едновременната им употреба. Повишената бионаличност на статиините излага пациентите на значителен риск от миопатия. Сокът от грейпфрут инхибира активността

на СУР3А4 в стената на червата в по-голяма степен, отколкото на тази в черния дроб. Инхибиращият ефект върху изоензима се запазва за 24 часа след приемането на 200 мл сок от грейпфрут (10,42).

Според данни от *in vitro* изследвания ехинацеята инхибира активността на изоензими СУР1А2 и на СУР3А в червата, като по този начин увеличава бионаличността на пероралните лекарства, субстрати на изоензими СУР3А. Според *in vivo* данни ехинацеята може да индуцира активността на СУР3А в черния дроб, водейки до повишен системен клирънс на лекарства субстрати (26). Въз основа на тези предварителни констатации може да се направи изводът, че ефектът от ехинацея върху различни субстрати на СУР3А може да варира в зависимост от относителния дял на чревната СУР3А срещу чернодробната СУР3А.

Установено е, че етеричното масло от чесън инхибира изоензим СУР2Е1 (31) и повишава плазмената концентрация на парацетамол. Чесънът може във високи дози да инхибира изоензим СУР3А4 и да повиши плазмената концентрация на саквинавир (34). В изследвания ин витро е установено, че екстракти от пресен чесън, от изсушен чесън, етерично масло от чесън, лиофилизиран продукт от чесън оказват инхибиращ ефект върху цитохром Р450 изоензими – СУР2С19, СУР3А4, СУР3А5 и СУР3А7, като модулират медиацията от тях метаболизъм на лекарствата субстрати (20). Според данни чесънът не инхибира изоензими СУР2С8, СУР2В6, СУР2Д6 и СУР1А2 и СУР2С9 (65).

Гинко билоба е инхибитор на ЛМЕ – СУР3А4, и може да доведе до нежелани лекарствени реакции при комбиниране с амиодарон, калциеви антагонисти, статини, мидазолам, алпразолам и др., като повишава тяхната плазмена концентрация (32). Ин витро и ин vivo изследвания са показали, че екстракт от листа на гинко (*Ginkgo Biloba*) инхибира метаболизма на дилтиазем, който е характерен субстрат на СУР3А (47).

Според редица автори БАВ, съдържащо се в гинколова киселина, е инхибитор на изоензими – СУР1А2, СУР2С9 и СУР2С19 (52). Според данни най-често срещаните компоненти на гинко препарати в клиничната практика (терпенови трилактони и флавоноидни гликозиди) не оказват значително инхибиране на основните изоензими СУР в микростоми от клетки на черен дроб на човек (46,57,82).

Китайски билки и техните микстури могат да модулират функциите на СУР450 у пациенти, подложени на химиотерапия. По данни на автори те

показват потенциален инхибиращ ефект върху изоензим CYP3A4 (8).

По данни на различни автори БАВ и по-специално биоханин А, съдържащ се в червената детелина, инхибира CYP19 активността и генната експресия (73). Червената детелина инхибира изоензим CYP3A4 и повишава концентрацията в плазмата на амлодипин, дексаметазон, хинидин, варфарин, клопидогрел (4).

Белият трън инхибира активността на изоензими CYP 3A4 и CYP 2C9 (63).

Етерично масло от лайка оказва инхибиращ ефект върху изоензими CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4, което се обяснява със съдържанието на хамазулен в маслото (27). Във високи дози редуцира нивата на саквинавир (P4503A4) (34).

Екстракт от валериана оказва инхибиращ ефект върху CYP3A4-медиацията на метаболитизъм (39). Според автори валерианата изглежда по-малко вероятно да доведе до CYP-взаимодействия РП–ЛП (29).

Инхибиращо действие върху изоензими оказват: черният конош – на CYP2D6 (29), кава – на CYP2E1 (29), китайският лимонник – върху CYP3A4 (70), растителни добавки, съдържащи *Hydrastis canadensis* – върху CYP2D6 и CYP3A4/5 (27), кошечкият нокът – върху изоензим CYP3A4, като при едновременното прилагане на тези РП с ЛП–субстрати на изоензимите могат да се получат нежелани лекарствени взаимодействия.

Екстракти от растението *Nyctis verticillata* Jacq демонстрират мощно инхибиране на активността на изоензими CYP1B1, CYP 3A4 и CYP1A2 в опити ин витро (53).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нежелани лекарствени взаимодействия между растителни продукти и лечебни продукти може да се избегнат напълно като на пациенти, приемащи ЛП, се препоръчва РП да се приемат около 1,5 часа преди или след прием на ЛП.

Цитохром P450 е идеална цел за проучвания на взаимодействия РП–ЛП, тъй като е отговорен за метаболитизма на много фармакологично активни молекули (63).

Необходими са допълнителни систематични изследвания за лекарствени взаимодействия между РП и ЛП и е необходимо да се разработи подходяща нормативна уредба относно безопасността и ефикасността за приложението на РП и ЛП (69,80).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес ВГ, Сычев А, Раменская ГВ, Ших ЕВ, Колхир ПВ. Взаимодействие фитопрепаратов и синтетических лекарственных средств на уровне системы биотрансформации и транспортеров: клиническое значение. Биомедицина, 2007;6:29-47.
2. Симеонова Р. Клинична значимост на цитохром P450-зависимите взаимодействия. Профилактика, диагностика, терапия. Актуални проблеми, 202-206. <http://www.bg-cardio-fondation.com/pdf/sb1/202-206.pdf>
3. Сычев ГВ, Кулес ВГ, Ших ЕВ, Булаев ВМ, Раменская ДА, Колхир ПВ. Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2006;69(2):75-79.
4. Тарловская ЕИ, Козилова НА, Чесникова АИ. Влияние образа жизни на эффективность и безопасность лекарственных препаратов в кардиологической практике: что должен учитывать врач? Российский кардиологический журнал, 2016;129(1):51-59.
5. Йотова М, Калоянов К, Григоров Е. Гинко билоба: фармакологични и токсикологични ефекти. Българско списание за обществено здраве, 2018;10(2):60-66.
6. Bailey DG, Dresser GK, Bend JR. Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. Clin Pharmacol Ther, 2003;73(6):529-37.
7. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR. Drug interaction between St John's wort and cyclosporine. Ann Pharmacother, 2000;34(9):1013-16.
8. Bhowmik S, Lu W, Rosenthal DS. Effects of Chinese herbal medicine on cytochrome P450, a systematic review. Journal of Clinical Oncology, 2010;28:15:suppl,e13150-e13150
9. Boullata J. Natural health product Interactions with medication, Invited Review <http://www.deflame.com/Portals/0/DrugNutrientInteraction.pdf>
10. Bourian M, Runkel M, Krisp A et al. Naringenin and interindividual variability in interaction of coumarin with grapefruit juice. Exp Toxicol Pathol, 1999;51(4-5):289-93.
11. Breidenbach T, Kliem V, Burg M et al. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). Transplantation, 1999;69(10):2229-30.
12. Budzinski J, Foster B, Vandenhoeck S. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4, inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. Phytomedicine, 2000;7(4):273-82.
13. Burstein AH, Horton RL, Dunn T, Alfaro RM, Piscitelli SC, Theodore W. Lack of effect of St John's wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther, 2000;68:605-12.
14. Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. Endocrinol Jpn, 1991;38(2):167-74.
15. Cordell GA. Sustainable medicines and global health care. Planta Med, 2011;77(11):1129-38.
16. Correia MA. Drug Biotransformation. Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition 2018, McGraw-Hill Education. ISBN 978-1-259-64115-2
17. Dharmananda S. The Interactions of herbs and drugs. Portland, OR: Institute for Traditional Medicine

18. Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM et al. St John's wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*, 2000;68:598-604.
19. Foster BC, Foster MS, Vandenhoeck S et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J Pharm Pharm Sci*. 2001;4(2):176-84.
20. Gary NA, Corvett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. *Am Fam Physician*, 2017, 96 (2):101-107
21. Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Sci*, 2006;78(8):856-861.
22. Georgiev KD. Study of Herbal-Drug Interactions (HDIs) Using in Silico Methods – Mission (Im)Possible. *Arch Phar & Pharmacol Res*, 2019;2(3):APPR.MS.ID.000540.
23. Georgiev KD, Radeva-Ilieva M. In vitro inhibitions of CYP2C9 and CYP3A4 by fractions isolated from Goji berry (*Lycium barbarum*) fruits. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*, 2019;6(1):17-21.
24. Georgiev KD, Radeva-Ilieva M, Stoeva S, Zhelev I. Isolation, analysis and in vitro assessment of CYP3A4 inhibition by methylxanthines extracted from Pu-erh and Bancha tea leaves. *Sci Rep*, 2019;9(1):13941.
25. Gorski JC, Hamman MA, Wang Z et al. The effect of St. John's wort on the efficacy of oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther*, 2001;71:P.25
26. Gorski JC, Huang S-M, Pinto A, Hamman MA et al. The Effect of Echinacea (*Echinacea Purpurea* Root) on Cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther*, 2004;75(1):89-100.
27. Guo LQ, Taniguchi M, Chen QY et al. Inhibitory Potential of Herbal Medicines on Human Cytochrome P450-mediated Oxidation: Properties of Umbelliferous or Citrus Crude Drugs and Their Relative Prescriptions. *Jpn J Pharmacol*, 2001;85(4):399-408.
28. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging*, 2005;22(6):525-39.
29. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther*, 2005;77(5):415-26.
30. Guttman Y, Nudel A, Kerem Z. Polymorphism in Cytochrome P450 3A4 is ethnicity Rrelated. *Front Genet*, 2019;10:224
31. Guyonnet D, Belloir C, Suschetet M, Siess MH, Le Bon AM. Liver subcellular fractions from rats treated by organosulfur compounds from Allium modulate mutagen activation. *Mutat Res*, 2000;466:17
32. He N, Edeki TI. Effects of ginseng and ginkgo biloba components on CYP 3A4 mediated testosterone 6 – Hydroxilation in human livers microsomes. *Clin Pharmacol Ther*, 2003;73:P50–P50
33. Henderson G, Harkey MR, Gershwinet ME et al. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Science*, 1999;65:209
34. Highleyman L. Drug interactions and Anti-HIV Therapy. *BETA*, 2005;17(4):20-9.
35. Iwata H, Tezuka Y, Kadota S et al. Identification and characterization of potent CYP3A4 inhibitors in schisandra fruit extract. *Drug Metab Dispos*, 2004;32(12):1351-8.
36. Jin K, Shi S, Teng L et al. Mechanism of herb-herb Interaction between Ginseng and Trogopterus based on CYPs in rat livers. *Journal of US-China Medical Science*, 2008;5(8):46-51.
37. Ketter TA, Flockhart DA, Post RM et al. The emerging role of cytochrome P450 3A in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol*, 1995;15(6):387-98.
38. Klotz U, Ammon, E. Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998;54(1):7-12.
39. Lefebvre T, Foster BC, Drouin CE et al. In vitro activity of commercial valerian root extracts against human cytochrome P450 3A4. *J Pharm Pharmacol Sci*, 2004;7(2):265-73.
40. Li CG, Yang L, Zhou SF. Interactions between Chinese Herbal Medicines and Drugs. *Australian Journal of Acupuncture and Chinese Medicine*, 2007;2(1):17-24.
41. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB et al. Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther*, 1997;62(3):248-60.
42. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A expression. *J Clin Invest*, 1997;99:2545–2553.
43. Marechal J-D, Kemp CA, Roberts GC et al. Insights into drug metabolism by cytochromes P450 from modelling studies of CYP2D6-drug interactions. *British Journal of Pharmacology*, 2008;153:S82-S89.
44. Mathews JM, Etheridge AS, Black SR. Inhibition of human cytochrome P450 activities by kava extract and kava lactones. *Drug Metab Dispos*, 2002;30:1153-57.
45. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA*, 2003;290(11):1500-4.
46. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy*, 1998;18(1):84-112.
47. Miller LG. Herbal medicines: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med*, 1998; 158:2200-2211.
48. Moltke LL, Weemhoff JL, Bedir E et al. Inhibition of human cytochromes P450 by components of Ginkgo biloba. *J Pharm Pharmacol*, 2004;56:1039-44.
49. Modi S, Paine MJ, Sutcliffe MJ et al. A model for human cytochrome P450 2D6 based on homology modeling and NMR studies of substrate binding. *Biochemistry*, 1996;35:4540-50.
50. Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother*, 1999;33(4):502.
51. Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A et al. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. *Drug Metab Pharmacokin*, 2004;19(4):280-289.
52. Ohnishi N, Kusuhara M, Yoshioka M et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. I. Effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics of diltiazem in rats. *Biol Pharm Bull*, 2003;26:1315-20.
53. Picking D, Chambers B, Barker J et al. Inhibition of Cytochrome P450 Activities by Extracts of *Hyptis verticillata* Jacq.: Assessment for Potential HERB-Drug Interactions. *Molecules*, 2018;23(2):430.
54. Piscitelli S., Burstein AH, Chaitt D et al. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*, 2000;355 (9203):547-8.

55. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*, 2002;34:234–238.
56. Raucy JL. Regulation of CYP3A4 expression in human hepatocytes by pharmaceuticals and natural products. *Drug Metab Disp*, 2003;31:533–539.
57. Riley RJ. The potential pharmacological and toxicological impact of P450 screening. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2002;4:45
58. Rodrigues AD, Wong S. *Scientific and Regulatory Perspectives*. London: 1997;65:101.
59. Rodrigues AD. Use of in vitro human metabolism studies in drug development: An industrial perspective. *Biochem Pharmacol*, 1994;48:2147-56.
60. Sarfaraj H. Patient Counselling about herbal–drug Interactions. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2011;8(S):152-163.
61. Saxena A, Tripathi KP, Roy S et al. Pharmacovigilance: Effects of herbal components on human drugs interactions involving cytochrome P450. *Bioinformation*, 2008;3(5): 98-204
62. Schwarz UI. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol*, 2003; 55:112-113
63. Showande SJ, Fakeye TO, Kajula M et al. Potential inhibition of major human cytochrome P450 isoenzymes by selected tropical medicinal herbs-Implication for herb–drug interactions. *Food Sci Nutr*, 2019;7:44–55.
64. Smith M, Lin KM, Zheng YP. PIII-89 an open trial of nifedipine-herb interactions: nifedipine with St John's wort, ginseng or ginkgo biloba. *Clin Pharmacol Ther*, 2001;69:P86
65. Sridar C, Goosen T, Kent U et al. Silybin Inactivates Cytochromes P450 3A4 and 2C9 and Inhibits Major Hepatic Glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos*, 2004;32(6):587-94.
66. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther*, 2001;70(6):518-24.
67. Teelucksingh S, Mackie AD, Burt D et al. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhethinic acid. *Lancet*, 1990;335(8697):1060–3.
68. Treasure J. *Herbal Pharmacokinetics: A Practitioner Update With Reference to St. John's Wort (Hypericum perforatum) Herb-Drug Interactions*. 2000, 31p.
69. Vermani M, Milosevic I, Smith F. Herbs for mental illness: Effectiveness and interaction with conventional medicines. *J Fam Pract*, 2005;54(9):789-800.
70. Wan CK, Tse AK, Yu ZL et al. Inhibition of cytochrome P450 3A4 activity by schisandrol A and gomisin A isolated from *Fructus Schisandrae chinensis*. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2010;17(8-9):702-705.
71. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA et al. The Effects of St John's Wort (*Hypericum Perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther*, 2001;70(4):317-26.
72. Wang LS, Zhou G, Zhu B et al. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther*, 2004;75(3):191-7.
73. Wang Y, Gho WM, Chan FL et al. The red clover (*Trifolium pratense*) isoflavone biochanin A inhibits aromatase activity and expression. *Br J Nutr*, 2008;99(2):303-10.
74. Waxman DJ. Steroid Hormones and other Physiologic Regulators of Liver Cytochromes P450: Metabolic Reactions and Regulatory Pathways. *Advances in Molecular and Cell Biology*, 1996;14:341-74.
75. WHO Traditional Medicine Strategy 2002–2005. <https://www.who.int/medicines/publications/traditionalpolicy/en/>
76. Yang CS, Chhabra SK, Hong JY et al. Mechanisms of Inhibition of Chemical Toxicity and Carcinogenesis by Diallyl sulfide (DAS) and related compounds from Garlic. *J Nutr*, 2001;131(3s):1041S-5S.
77. Yin O Q, Tomlinson B, Chow MS. Prediction and mechanism of herb–drug interaction: effect of ginkgo biloba on omega zole in Chinese subjects. Paper presented at the annual meeting of the American Society of Clinical Pharmacology, Washington, DC, 2003. Abstract in *Clin Pharmacol Ther*, 2003; P94.
78. Yue QY, Bergquist C, Gerden B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet*, 2000;355:576.
79. Murakami Y, Tanaka T, Murakami H et al. Pharmacokinetic modelling of the interaction between St. John's wort and ciclosporin A. *Br J Clin Pharmacol*, 2006;61(6):671–76.
80. Zhou S, Gao Y, Jiang W et al. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab Rev*, 2003;35(1):35-98.
81. Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol*, 2004;18(2):262-76. Review.
82. Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci*, 2002;71:1579-89.

☒ **Адрес за кореспонденция:**

Доц. д-р Илияна Янева, д.м.
Национален център по обществено здраве
и анализи
бул. „Акад. Иван Евст. Гешов“ 15
София 1431
тел. + 359 2 8056 340
e-mail: alternativemed@ncpha.government.bg