

ПРЕГЛЕД НА КЛИНИЧНО ЗНАЧИМИТЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ КОНВЕНЦИОНАЛНИ ЛЕКАРСТВА И ЗЕЛЕН ЧАЙ

Мая Радева-Илиева

*Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия,
Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна*

A REVIEW OF CLINICALLY SIGNIFICANT INTERACTIONS BETWEEN MEDICINES AND GREEN TEA

Maya Radeva-Ilieva

*Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Употребата на зелен чай с профилактична и/или лечебна цел е широко разпространена в световен мащаб. Зеленият чай е известен със своя антиоксидантен, противовъзпалителен, противотуморен ефект и други. Чаените листа съдържат различни биологично активни вещества и едновременният им прием с лекарствени средства крие риск от възникване на потенциално опасни взаимодействия. Целта на настоящото проучване е да се оцени клиничната значимост на взаимодействията, които могат да възникнат при едновременен прием на лекарства и зелен чай. След задълбочен преглед на научната литература се установяват редица проучвания както при опитни животни, така и при хора, които съобщават за наблюдавани фармакокинетични взаимодействия с определени лекарства. Повечето автори предполагат, че настъпилите взаимодействия се дължат на способността на екстракта от зелен чай, както и на съдържащите се в него катехини, основно епигалокатехин-3-галат (ЕГКГ), да модулират активността на някои лекарство-метаболизираци ензими и трансмембранни транспортери. В резултат на това се наблюдават промени в плазмените концентрации на лекарствата, водещи до повишен риск за поява на токсични ефекти, или намалена ефективност на терапията. Лекарствени взаимодействия са наблюдавани и при прием на определени лекарства с кофеин, който също се съдържа в чаените листа. В заключение - едновременната употреба на лекарствени средства със зелен чай, ЕГКГ или кофеин, под каквато и да е

ABSTRACT

Green tea intake for prevention and/or treatment of diseases is widespread worldwide. Green tea is known for its antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumor effects, and others. Tea leaves contain various biologically active substances and their concomitant use with medicinal products carries the risk of potentially dangerous interactions. The aim of the present study was to assess the clinical significance of interactions that may occur after co-administration of drugs with green tea. A thorough review of the scientific literature was conducted and a number of studies, both in experimental animals and in humans that reported pharmacokinetic interactions with certain drugs were identified. Most authors suggest that the observed interactions are due to the ability of the green tea extract, as well as the contained catechins, mainly epigallocatechin-3-gallate (EGCG), to modulate the activity of some drug-metabolizing enzymes and transmembrane transporters. As a result, changes in plasma drug concentrations leading to an increased risk of toxic effects or reduced therapy effectiveness are observed. Drug interactions have also been observed after simultaneous intake of certain medications and caffeine, which is also present in tea leaves. In conclusion, concomitant use of drugs with green tea, EGCG or caffeine, in any form, may lead to clinically significant drug interactions and adverse patient outcomes.

Keywords: drug interactions, pharmacokinetic, green tea, epigallocatechin-3-gallate (EGCG), caffeine

форма, може да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия и неблагоприятни последици за пациента.

Ключови думи: лекарствени взаимодействия, фармакокинетика, зелен чай, епигалокатехин-3-галат (ЕГКГ), кофеин

УВОД

Зеленият чай се произвежда от листата на чаеното растение *Camellia sinensis* (L.) Kuntze и е една от най-консумираните напитки в целия свят. Той притежава антиоксидантна, антимикробна, противовъзпалителна, противотуморна активност, както и други ефекти, наблюдавани *in vitro* и *in vivo* (46,56). Чаените листа съдържат редица биологично активни вещества (БАВ) като полифеноли, алкалоиди, полизахариди, свободни мастни киселини, сапонини и други (54,60). Описаните полезни ефекти на зеления чай се дължат главно на съдържащите се катехини, които спадат към полифенолните съединения. Преобладаващият катехин в чаените листа е (-)-епигалокатехин-3-галат (ЕГКГ), който се посочва и като най-активното съединение от групата на катехините, отговорно за повечето от биологичните им ефекти (5,29). За основен механизъм на действие на катехините и ЕГКГ се счита модулирането на ключови сигнални пътища и транскрипционни фактори, което оказва влияние върху генната експресия и експресията на протеини в клетките (45,52,56,61). От алкалоидите, влизащи в състава на зеления чай, с най-голямо значение са пуриновите алкалоиди. Към тях спадат метилксантините с природни представители - кофеин, теофилин и теобромин. В чаените листа в най-голямо количество се среща кофеинът (48). Той е популярен със своето стимулиращо действие върху централната нервна система (ЦНС), което се дължи главно на блокадата на аденозинови рецептори в ЦНС (18,19).

В днешно време много билки, напитки и хранителни добавки, съдържащи растителни екстракти, се използват всекидневно за профилактика и/или лечение на заболявания. Доказано е, че някои от тях могат да индуцират или инхибират активността на цитохромите *in vitro* и *in vivo*. Следователно съществува риск за възникване на клинично значими взаимодействия, ако се приемат едновременно с определени лекарства (43). Същевременно в литературата се откриват данни за потенциални взаимодействия между зелен чай и конвенционални лекарства, използва-

ни предимно в терапията на сърдечносъдови и ракови заболявания (59).

Целта на настоящото проучване е да се направи оценка на клиничната значимост на взаимодействията, които могат да възникнат при едновременен прием на лекарствени средства и зелен чай. За изпълнението на поставената цел е проведен задълбочен преглед на научната литература в световноизвестни бази данни като PubMed, Scopus, ScienceDirect и Google Scholar. Използвани са следните ключови думи: green tea, herb-drug interaction, pharmacokinetic, catechins, epigallocatechin-3-gallate (EGCG), methylxanthines, caffeine, adverse reactions и др. Систематизираните данни са публикувани през последните няколко години.

В литературата катехините се посочват като основните съединения, които са причина за възникване на взаимодействия след едновременен прием на зелен чай с лекарствени средства (59). Освен тях лекарствени взаимодействия са докладвани и за кофеин.

Фармакокинетика на катехини и кофеин

Приложени перорално, катехините се резорбират вероятно в началните отдели на тънките черва, но оралната им бионаличност е много ниска (около 1% за ЕГКГ) поради слаба резорбция в стомашно-чревния тракт (СЧТ) (5,28). Измерените плазмени концентрации на катехините след перорално приложение са значително по-ниски (5–50 пъти) от ефективните концентрации, използвани в *in vitro* изследвания. При *in vitro* проучвания е установено, че катехините са субстрати на MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) ефлуксния протеин, което може да е причина за ниската степен на резорбция на тези съединения при хора. Освен това катехините са субстрати и на Р-гликопротеин (P-gp), един от основните ефлуксни протеини в чревните клетки. Установено е, че катехините се разпределят в различни тъкани като СЧТ, око, пикочен мехур, бели дробове и други, но най-висока концентрация на ЕГКГ се открива в СЧТ (1,9,14). След перорален прием катехините се метаболизират в черния дроб и червата, като се подлагат на реакции

на глюкурониране, сулфатиране и метилиране. Получените метаболити също могат да бъдат конюгирани (14,26). Нерезорбираните катехини се подлагат на катаболизъм в дебелото черво от бактериалната микрофлора, като получените метаболити могат впоследствие да бъдат резорбирани. Катехините се екскретират чрез бъбреците и жлъчката предимно под форма на метаболити в състава на урината и фекалиите. ЕГКГ и негови конюгати не са открити в урината, което показва, че екскрецията му не е ренална (5,9,14,26,47).

Кофеинът се резорбира бързо и напълно в тънките черва и стомаха след перорален прием. Плазменият му полуживот е кратък (3 до 5 часа), но може да варира и зависи пряко от приетата доза. Кофеинът има добро разпределение в организма и преминава хематоенцефалната и плацентарната бариера. Подлага се почти изцяло на метаболизъм в черния дроб, като само 2–3 % от приетата доза се елиминира в непроменен вид с урината (6,10,55). При хора кофеин се метаболизира главно чрез N-деметиране предимно от ензима CYP1A2 до параксантин (около 84%), теобромин (около 12%) и теофилин (около 4%), които се подлагат на последващо деметилиране основно от CYP1A2, след това на ацетилиране от N-ацетилтрансфераза 2 и на окисление от ксантин оксидаза или CYP3A4. Метаболитите се елиминират предимно с урината. Малка част от приетия кофеин (около 6%) се подлага на C-8 хидроксилиране от CYP1A2, CYP3A4 и CYP2C8/9 (6,10,34,55).

Докладвани взаимодействия

Проведени са редица предклинични и клинични проучвания, за да се оцени потенциалът на екстракта от зелен чай и/или на катехините да модулират активността на лекарство-метаболизиращите ензими и на някои трансмембранни транспортери (2).

При *in vitro* проучвания е установено, че катехините и ЕГКГ инхибират некомпетитивно активността на CYP3A ензимите, а също и на CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1. В едно от проучванията се твърди, че ЕГКГ показва най-силен инхибиращ ефект върху активността на цитохромите (2,7,59). Satoh и сътрудници (2016) съобщават, че катехините, които са конюгирани с галова киселина, за разлика от неконюгираните, инхибират активността на CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4 *in vitro*, но не и на CYP2D6 (49). В допълнение ЕГКГ инхибира активността на ензима COMT *in vitro*, но при хора не е наблюдаван та-

къв ефект, а също и на УДФ-глюкуронил трансферазите, по-специално UGT1A1 (2,50).

Според *in vitro* изследвания ЕГКГ потиска активността на органичния анионен транспортер OATP1B1, който участва в преноса на лекарствени молекули към черния дроб, за да бъдат подложени на биотрансформация (50,59). Съобщава се също, че екстракт от зелен чай и ЕГКГ инхибират анионни транспортери (OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 и OATP2B1), които са разположени в ентероцитите, черния дроб, бъбреците, хематоенцефалната бариера, както и транспортери, пренасящи органични катиони като OAT1, OAT2, MATE1 и MATE2-K транспортерите, които са въввлечени в реналната екскреция на лекарствата. Освен това катехините и ЕГКГ във високи дози инхибират активността на P-gp, който е отговорен за по-ниската степен на резорбция на някои лекарства като digoxin (2,32,44,50,59).

При опитни животни е установено, че екстрактът от зелен чай, както и ЕГКГ самостоятелно повишават плазмените нива на лекарства, субстрати на CYP3A4 и на P-gp, и понижават плазмените концентрации на лекарства, субстрати на органичните анионни транспортери, вероятно поради инхибиране на активността им (2,59). Някои проучвания при хора обаче не показват съществено влияние на зеления чай върху плазмените нива на субстрати на CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4. Тези резултати са в противоречие с резултатите от повечето *in vitro* проучвания, което не е необичайно явление при оценката на потенциални взаимодействия между лекарства и билки. Същевременно има данни от клинични проучвания, при които екстрактът от зелен чай повишава значително AUC на лекарства, субстрати на CYP3A4 и P-gp, като според авторите наблюдаваните резултати вероятно се дължат на инхибиране на метаболизма и/или чревния ефлукс. В допълнение екстрактът от зелен чай понижава серумните концентрации на nadolol, субстрат на OATP1A2, вероятно поради инхибиране на активността му (2,40,41).

Кофеинът, приеман всекидневно в състава на кафе, чай или други напитки, може да взаимодейства с едновременно прилагани медикаменти. Кофеин се метаболизира предимно от ензима CYP1A2 и се използва като пробен субстрат за оценка на активността на този ензим при различни проучвания (11). Според някои автори кофеинът индуцира активността на CYP1A2, а според други е слаб инхибитор на CYP1A2 (33,57). Смята се, че фармакокинетичните взаимодействия между кофеин и едновременно прилагани

лекарства възникват предимно на ниво метаболизъм с лекарства, които са субстрати, индуктори или инхибитори на CYP1A2 (11,27). При едновременен прием на кофеин с лекарства, субстрати на CYP1A2, е възможно да настъпи конкуренция за свързване с ензима. В резултат на това кофеинът може да насити наличните свързващи места в ензимите и да инхибира метаболизма на други едновременно приети лекарства (някои антипсихотици и антидепресанти, melatonin и други), което вероятно ще доведе до повишаване на плазмените им концентрации (8).

Възможно е взаимодействията с кофеин да възникнат и на други фармакокинетични нива, например по време на резорбцията на определени лекарства в СЧТ. Кофеинът повишава секре-

цията на стомашен сок и понижава стомашното рН, поради което може да повлияе резорбцията на лекарства слаби бази като midazolam. Същевременно по-ниските стойности на рН благоприятстват резорбцията на лекарства слаби киселини като acetylsalicylic acid (8,33). Има данни от *in vitro* проучвания, според които кофеин индуцира активността на P-gp и би могъл да повлияе чревния ефлукс, разпределението и елиминиранието на някои лекарства (4). В табл. 1 и 2 са посочени някои от докладваните *in vivo* взаимодействия между екстракта от зелен чай и/или негови компоненти и лекарства.

Основните БАВ, съдържащи се в чаените листа, които могат да взаимодействат с лекарствени молекули, са катехините и кофеинът. Пред-

Табл. 1. Докладвани взаимодействия между екстракт от зелен чай или негови компоненти и конвенционални лекарства *in vivo* (проучвания при опитни животни)

Взаимодействие	Предполагам механизъм	Ефект
Екстракт от зелен чай + simvastatin (40)	Инхибиция на интестиналния метаболизъм на simvastatin от CYP3A4 и на чревния ефлукс от P-gp	Повишаване на AUC и C _{max} на simvastatin и simvastatinic acid
Екстракт от зелен чай и ЕГКГ + nadolol (41)	Инхибиция на OATP1A2 транспортера в червата и потискане на чревната резорбция на nadolol	Понижаване на AUC и C _{max} на nadolol и намаляване на ефективността му
Екстракт от зелен чай, стандартизиран спрямо съдържанието на полифеноли + imatinib (16)	Инхибиция на чревни транспортери, участващи в резорбцията на imatinib, или повлияване на ефлуксни протеини	Понижаване на C _{max} и AUC на imatinib и N-desmethylimatinib
ЕГКГ + sunitinib (21)	ЕГКГ намалява или забавя резорбцията на sunitinib поради образуване на комплекс в СЧТ	Понижаване на C _{max} и AUC на sunitinib
Екстракт от зелен чай и ЕГКГ + bortezomib (23)	Директно ковалентно взаимодействие между ЕГКГ и bortezomib	Отслабване на противотуморния ефект
Екстракт от зелен чай, стандартизиран спрямо съдържанието на катехини и ЕГКГ + erlotinib/ lapatinib (38)	Взаимодействие на фармакокинетично ниво	Понижаване на C _{max} и AUC както на erlotinib, така и на lapatinib
Екстракт от зелен чай + hydrochloro-thiazide (12)	Инхибиция на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE)	Усилване на диурезата (повишаване на Na ⁺ екскреция и намалена екскреция на K ⁺)
ЕГКГ + tamoxifen (2)	Инхибиция на CYP3A4-медириания метаболизъм на tamoxifen и на чревния ефлукс от P-gp	Повишаване на AUC и C _{max} на tamoxifen
ЕГКГ + Калциеви антагонисти (verapamil, diltiazem, nifedipine, amlodipine) (13,15,24,37)	Инхибиция на CYP3A4-медириания метаболизъм на калциевите блокери и/или на чревния ефлукс от P-gp	Повишаване на AUC на изследваните калциеви блокери
Кофеин + Ketoprofen (39)	Повишаване на степента на резорбция на ketoprofen; предполага се и фармакодинамично взаимодействие	Значително повишаване на AUC и C _{max} на ketoprofen и разлики в E _{max}

Табл. 2. Докладвани взаимодействия между екстракт от зелен чай или неговите компоненти и конвенционални лекарства *in vivo* (клинични проучвания при хора или докладвани случаи)

Взаимодействие	Предполагам механизъм	Ефект
Екстракт от зелен чай + simvastatin (59)	Инхибиция на интестиналния метаболизъм на simvastatin от CYP3A4 и чревния ефлукс от P-gp	Повишаване на AUC на simvastatin (незначително) и на simvastatinic acid + 22%;
ЕГКГ + rosuvastatin (30)	Инхибиция на OATP1A2 или OATP2B1 в чревните клетки и намаляване на чревната резорбция	Понижаване на AUC на rosuvastatin с 19% и намалена ефективност
Екстракт от зелен чай + atorvastatin (1)	Инхибиция на OATP1A2 в СЧТ и намаляване на чревната резорбция на atorvastatin	Понижаване на C _{max} и AUC на atorvastatin и намаляване на ефективността му
Екстракт от зелен чай и ЕГКГ + nadolol (42)	Инхибиция на OATP1A2 транспортера в червата и потискане на чревната резорбция на nadolol	Понижаване на AUC и C _{max} на nadolol и намаляване на ефективността му
Екстракт от зелен чай + tacrolimus (58)	Инхибиция на интестиналния метаболизъм на tacrolimus от CYP3A4 и на чревния ефлукс от P-gp	Двукратно повишаване на плазмените нива на tacrolimus, в сравнение с предишен мониторинг
Екстракт от зелен чай + warfarin (59,20,36,53)	Екстрактът от зелен чай съдържа витамин К	Клинично значимо понижаване на INR (от 3.79 до 1.37), повишен риск от тромбоза
Екстракт от зелен чай, стандартизиран спрямо съдържание на катехини + Digoxin (31)	Инхибиция на чревни транспортери, участващи в резорбцията на digoxin, или повишаване на активността на P-gp от епикатехин	Понижаване на AUC на digoxin с 31% и намаляване на ефективността му
Екстракт от зелен чай + фолиева киселина (3)	Инхибиция на чревни транспортери, участващи в резорбцията на фолиева киселина, или участие на ефлуксни протеини	Понижаване на C _{max} и AUC на фолиевата киселина
Екстракт от зелен чай, стандартизиран спрямо съдържание на катехини + sildenafil + midazolam (25)	Инхибиция на интестиналния метаболизъм на sildenafil от CYP3A	Повишаване на AUC на sildenafil + 50%
Кофеин + clozapine (11)	Двете лекарства се метаболизират предимно от CYP1A2, поради което кофеин инхибира метаболизма на clozapine	Повишаване на плазмената концентрация на clozapine
Кофеин + acetylsalicylic acid (8)	Повишаване на резорбцията на acetylsalicylic acid, поради понижаване на стомашното рН	Повишаване на бионаличността на acetylsalicylic acid
Кофеин + флуорохинолони (11)	Конкуренция за CYP1A2, поради което флуорохинолоните инхибират метаболизма на кофеин	Значително повишаване на AUC, както и намален клирънс на кофеин

вид разгледаните фармакокинетични особености на тези съединения се очаква при едновременен прием на зелен чай с лекарства да възникнат главно фармакокинетични взаимодействия. Добре известно е, че CYP3A4 е основният цитохром ензим, участващ в лекарствения метаболизъм в черния дроб и червата. Следователно

при лекарствата субстрати на този ензим се очаква най-висок риск за възникване на лекарствени взаимодействия, когато се приемат едновременно с други лекарства, храни, напитки или фитопрепарати (7,51). Същевременно редица проучвания докладват, че екстрактът от зелен чай и/или ЕГКГ самостоятелно инхибират активността на

цитохромите и други лекарство-метаболизиращи ензими, както и на редица трансмембранны транспортери, но някои от наблюдаваните *in vitro* взаимодействия не се потвърждават *in vivo*. Поради ниската орална бионаличност на чаените катехини при хора се предполага, че наблюдаваните взаимодействия с перорално приемани лекарства възникват предимно на ниво СЧТ (22). От друга страна, кофеин е субстрат на ензима CYP1A2 и може да взаимодейства с други лекарства, които се подлагат на биотрансформация от същия ензим. В наше предишно проучване наблюдавахме, че метилксантинови фракции, изолирани от Банча и Пу-ер чаени листа, както и чист кофеин инхибират активността на CYP3A4 *in vitro* (22). В литературата също се съобщава, че кофеинът и кафето потискат CYP3A4, но наличната информация е ограничена (17,35). В допълнение *in vitro* е наблюдавано, че кофеин инхибира метаболизма на dextromethorphan от CYP2D6 (27). В заключение - от публикуваните в литературата проучвания става ясно, че има съществен риск за възникване на клинично значими взаимодействия при едновременен прием на лекарствени средства и зелен чай (под форма на напитка или добавка, съдържаща растителен екстракт, ЕГКГ или кофеин). Това налага провеждането на допълнителни проучвания, с цел да бъдат предвидени и избегнати някои взаимодействия, а това ще доведе до повишаване на безопасността на пациентите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействията между лекарствени средства и растителни продукти представляват сериозен проблем за клиничната практика в днешно време, предвид все по-широката употреба на природни продукти. Зеленият чай е основен пример за растителен продукт, който се приема масово и употребата му с лекарствени средства може да има неблагоприятни последици. Това налага разработването и прилагането на методи за оценка и анализ на потенциалните взаимодействия между определени лекарства (субстрати на цитохромите и/или на трансмембранны транспортери) и фитопрепарати, съдържащи често употребявани растителни екстракти, както и такива, които са показали тенденция за участие във взаимодействия. Съвкупността от няколко различни метода едновременно (*in vitro*, *in silico* и *in vivo*) би осигурила най-пълна представа относно риска за възникване на конкретно взаимодействие и неговата клинична изява.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdelkawy KS, Abdelaziz RM, Abdelmageed AM, Donia AM, El-Khodary NM. Effects of Green tea extract on atorvastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2020 Jun; 45(3): 351-360. doi:10.1007/s13318-020-00608-6
2. Albassam AA, Markowitz JS. An appraisal of drug-drug interactions with Green tea (*Camellia sinensis*). *Planta Med.* 2017 Apr; 83(6): 496-508. doi:10.1055/s-0043-100934
3. Alemdaroglu NC, Dietz U, Wolfram S, Spahn-Langguth H, Langguth P. Influence of green and black tea on folic acid pharmacokinetics in healthy volunteers: potential risk of diminished folic acid bioavailability. *Biopharm Drug Dispos.* 2008 Sep; 29(6): 335-348. doi:10.1002/bdd.617
4. Amadi CN, Nwachukwu WI. The effects of oral administration of Cola nitida on the pharmacokinetic profile of metoclopramide in rabbits. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020 Jan; 21(1): 4. doi:10.1186/s40360-019-0379-6
5. Bag S, Mondal A, Majumder A, Banik A. Tea and its phytochemicals: Hidden health benefits & modulation of signaling cascade by phytochemicals. *Food Chemistry.* 2021 Sep; 371: 131098. doi:10.1016/j.foodchem.2021.131098.
6. Barcelos RP, Lima FD, Carvalho NR, Bresciani G, Royes LF. Caffeine effects on systemic metabolism, oxidative-inflammatory pathways, and exercise performance. *Nutr Res.* 2020 Aug; 80: 1-17. doi:10.1016/j.nutres.2020.05.005
7. Basheer L, Kerem Z. Interactions between CYP3A4 and Dietary Polyphenols. *Oxid Med Cell Longev.* 2015 Jun; 2015: 854015. doi:10.1155/2015/854015
8. Belayneh A, Molla F. The effect of coffee on pharmacokinetic properties of drugs: A review. *BioMed Research International.* 2020 Jul; 2020: 7909703. doi:10.1155/2020/7909703
9. Cai ZY, Li XM, Liang JP, et al. Bioavailability of tea catechins and its improvement. *Molecules.* 2018 Sep; 23(9): 2346. doi:10.3390/molecules23092346
10. Camandola S, Plick N, Mattson MP. Impact of coffee and cacao purine metabolites on neuroplasticity and neurodegenerative disease. *Neurochem Res.* 2019 Jan; 44(1): 214-227. doi:10.1007/s11064-018-2492-0
11. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Aug; 39(2): 127-153. doi:10.2165/00003088-200039020-00004
12. Chakraborty M, Kamath JV, Bhattacharjee A. Potential interaction of Green tea extract with hydrochlorothiazide on diuretic activity in rats.

- Int Sch Res Notices. 2014 Nov; 2014: 273908. doi:10.1155/2014/273908
13. Choi JS, Burm JP. Effects of oral epigallocatechin gallate on the pharmacokinetics of nicardipine in rats. *Arch Pharm Res.* 2009 Dec; 32(12): 1721-1725. doi:10.1007/s12272-009-2209-7
 14. Chu KO, Pang CC. Pharmacokinetics and disposition of Green tea catechins. In: Malangu N, editor. *Pharmacokinetics and adverse effects of drugs – mechanisms and risks factors* [Internet]. London: IntechOpen; 2018 May [cited 2023 Jul 10]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/60659> doi: 10.5772/intechopen.74190
 15. Chung JH, Choi DH, Choi JS. Effects of oral epigallocatechin gallate on the oral pharmacokinetics of verapamil in rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2009 Mar; 30(2): 90-93. doi:10.1002/bdd.644
 16. Darweesh RS, El-Elimat T, Zayed A, et al. The effect of grape seed and green tea extracts on the pharmacokinetics of imatinib and its main metabolite, N-desmethyl imatinib, in rats. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020 Nov; 21(1): 77. doi:10.1186/s40360-020-00456-9
 17. Dresser GK, Urquhart BL, Proniuk J, et al. Coffee inhibition of CYP3A4 in vitro was not translated to a grapefruit-like pharmacokinetic interaction clinically. *Pharmacol Res Perspect.* 2017 Oct; 5(5): e00346. doi:10.1002/prp2.346
 18. Fiani B, Zhu L, Musch BL, et al. The neurophysiology of caffeine as a central nervous system stimulant and the resultant effects on cognitive function. *Cureus.* 2021 May; 13(5): e15032. doi:10.7759/cureus.15032
 19. Gahr M. Koffein, das am häufigsten konsumierte Psychostimulans: eine narrative Übersichtsarbeit [Caffeine, the most frequently consumed psychostimulant: a narrative review article]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2020 May; 88(5): 318-330. doi:10.1055/a-0985-4236
 20. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014 Mar; 2014: 957362. doi:10.1155/2014/957362
 21. Ge J, Tan BX, Chen Y, et al. Interaction of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability. *J Mol Med (Berl).* 2011 Jun; 89(6): 595-602. doi:10.1007/s00109-011-0737-3
 22. 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 Sep; 9(1): 13941. doi:10.1038/s41598-019-50468-7
 23. Golden EB, Lam PY, Kardosh A, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood.* 2009 Jun; 113(23): 5927-5937. doi:10.1182/blood-2008-07-171389
 24. Han X, Zhang H, Hao H, Li H, Guo X, Zhang D. Effect of epigallocatechin-3-gallate on the pharmacokinetics of amlodipine in rats. *Xenobiotica.* 2019 Aug; 49(8): 970-974. doi:10.1080/00498254.2018.1519732
 25. Hegazy SK. The effect of Green tea on sildenafil pharmacokinetics in Egyptian healthy volunteers. *British journal of pharmaceutical research.* 2014 Jan; 4: 289-300. doi:10.9734/BJPR/2014/6905
 26. Henning SM, Choo JJ, Heber D. Nongallated compared with gallated flavan-3-ols in green and black tea are more bioavailable. *J Nutr.* 2008 Aug; 138(8): 1529S-1534S. doi:10.1093/jn/138.8.1529S
 27. Hladun O, Papaseit E, Martín S, et al. Interaction of energy drinks with prescription medication and drugs of abuse. *Pharmaceutics.* 2021 Sep; 13(10): 1532. doi:10.3390/pharmaceutics13101532
 28. Ikarashi N, Ogawa S, Hirobe R, et al. Epigallocatechin gallate induces a hepatospecific decrease in the CYP3A expression level by altering intestinal flora. *Eur J Pharm Sci.* 2017 Mar; 100: 211-218. doi:10.1016/j.ejps.2017.01.022
 29. Khan N, Mukhtar H. Tea polyphenols in promotion of human health. *Nutrients.* 2018 Dec; 11(1): 39. doi:10.3390/nu11010039
 30. Kim TE, Ha N, Kim Y, et al. Effect of epigallocatechin-3-gallate, major ingredient of green tea, on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther.* 2017 May; 11: 1409-1416. doi:10.2147/DDDT.S130050
 31. Kim TE, Shin KH, Park JE, et al. Effect of green tea catechins on the pharmacokinetics of digoxin in humans. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Jul; 12: 2139-2147. doi:10.2147/DDDT.S148257
 32. Knop J, Misaka S, Singer K, et al. Inhibitory effects of Green tea and (-)-epigallocatechin gallate on transport by OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K and P-glycoprotein. *PLoS One.* 2015 Oct; 10(10): e0139370. doi:10.1371/journal.pone.0139370
 33. Koller D, Vaitsekhovich V, Mba CE, et al. Effective quantification of 11 tyrosine kinase inhibitors and caffeine in human plasma by validated LC-MS/MS method with potent phospholipids clean-up procedure. Application to therapeutic drug monitoring. *Talanta.* 2020 Feb; 208: 120450. doi:10.1016/j.talanta.2019.120450
 34. Kot M, Daniel WA. The relative contribution of human cytochrome P450 isoforms to the four caffeine oxidation pathways: an in vitro comparative study with cDNA-expressed P450s including CYP2C isoforms. *Biochem Pharmacol.* 2008 Aug; 76(4): 543-551. doi:10.1016/j.bcp.2008.05.025
 35. Kovacic S, Vuković S, Kocijan-Lovko S, Seferović M. Combination of fluvoxamine and analgesics can cause serotonin syndrome. *European Journal*

- of Psychiatry. 2009 Mar; 23(1): 47-51. doi:10.4321/S0213-61632009000100005
36. Leite PM, Martins MAP, Castilho RO. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomed Pharmacother*. 2016 Oct; 83: 14-21. doi:10.1016/j.biopha.2016.06.012
 37. Li C, Choi JS. Effects of epigallocatechin gallate on the bioavailability and pharmacokinetics of diltiazem in rats. *Pharmazie*. 2008 Nov; 63(11): 815-818.
 38. Maher HM, Alzoman NZ, Shehata SM, Abahussain AO. UPLC-ESI-MS/MS study of the effect of green tea extract on the oral bioavailability of erlotinib and lapatinib in rats: Potential risk of pharmacokinetic interaction. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2017 Apr; 1049-1050: 30-40. doi:10.1016/j.jchromb.2017.02.029
 39. Medina-López R, Vara-Gama N, Soria-Arteche O, Moreno-Rocha LA, López-Muñoz FJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (S)-ketoprofen co-administered with caffeine: A preclinical study in arthritic rats. *Pharmaceutics*. 2018 Jan; 10(1): 20. doi:10.3390/pharmaceutics10010020
 40. Misaka S, Kawabe K, Onoue S, et al. Green tea extract affects the cytochrome P450 3A activity and pharmacokinetics of simvastatin in rats. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2013 Dec; 28(6): 514-518. doi:10.2133/dmpk.dmpk-13-nt-006
 41. Misaka S, Miyazaki N, Fukushima T, Yamada S, Kimura J. Effects of green tea extract and (-)-epigallocatechin-3-gallate on pharmacokinetics of nadolol in rats. *Phytomedicine*. 2013 Nov; 20(14): 1247-1250. doi:10.1016/j.phymed.2013.07.003
 42. Misaka S, Yatabe J, Müller F, et al. Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Apr; 95(4): 432-438. doi:10.1038/clpt.2013.241
 43. Mouly S, Lloret-Linares C, Sellier PO, Sene D, Bergmann JF. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort?. *Pharmacol Res*. 2017 Apr; 118: 82-92. doi:10.1016/j.phrs.2016.09.038
 44. Obaidat A, Roth M, Hagenbuch B. The expression and function of organic anion transporting polypeptides in normal tissues and in cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012 Feb; 52: 135-151. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010510-100556
 45. Ohishi T, Goto S, Monira P, Isemura M, Nakamura Y. Anti-inflammatory action of Green tea. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2016 Sep; 15(2): 74-90. doi:10.2174/1871523015666160915154443
 46. Prasanth MI, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C, Tencomnao T. A review of the role of Green tea (*Camellia sinensis*) in antiphotaging, stress resistance, neuroprotection, and autophagy. *Nutrients*. 2019 Feb; 11(2): 474. doi:10.3390/nu11020474
 47. Reygaert WC. Green tea catechins: Their use in treating and preventing infectious diseases. *Biomed Res Int*. 2018 Jul; 2018: 9105261. doi:10.1155/2018/9105261
 48. Sanchez JM. Methylxanthine content in commonly consumed foods in Spain and determination of its intake during consumption. *Foods*. 2017 Dec; 6(12): 109. doi:10.3390/foods6120109
 49. Satoh T, Fujisawa H, Nakamura A, Takahashi N, Watanabe K. Inhibitory effects of eight Green tea catechins on cytochrome P450 1A2, 2C9, 2D6, and 3A4 activities. *J Pharm Pharm Sci*. 2016 Apr-Jun; 19(2): 188-197. doi:10.18433/J3MS5C
 50. Scholl C, Lepper A, Lehr T, et al. Population nutrkinetics of green tea extract. *PLoS One*. 2018 Feb; 13(2): e0193074. doi:10.1371/journal.pone.0193074
 51. Song Y, Li C, Liu G, et al. Drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes have multifarious influences on treatment outcomes. *Clin Pharmacokinet*. 2021 May; 60(5): 585-601. doi:10.1007/s40262-021-01001-5
 52. Tallei TE, Fatimawali, Niode NJ, et al. A comprehensive review of the potential use of Green tea polyphenols in the management of COVID-19. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2021 Dec; 7170736. doi:10.1155/2021/7170736
 53. Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Feb; 87(2): 352-374. doi:10.1111/bcp.14404
 54. Tang GY, Meng X, Gan RY, et al. Health functions and related molecular mechanisms of tea components: an update review. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec; 20(24): 6196. doi:10.3390/ijms20246196
 55. Thorn CF, Aklillu E, McDonagh EM, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: caffeine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 May; 22(5): 389-395. doi:10.1097/FPC.0b013e3283505d5e
 56. Truong VL, Jeong WS. Cellular defensive mechanisms of tea polyphenols: Structure-activity relationship. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug; 22(17): 9109. doi:10.3390/ijms22179109
 57. Urry E, Jetter A, Landolt HP. Assessment of CYP1A2 enzyme activity in relation to type-2 diabetes and habitual caffeine intake. *Nutr Metab (Lond)*. 2016 Oct; 13: 66. doi:10.1186/s12986-016-0126-6
 58. Vischini G, Niscola P, Stefoni A, Farneti F. Increased plasma levels of tacrolimus after

- ingestion of green tea. *Am J Kidney Dis.* 2011 Aug; 58(2): 329. doi:10.1053/j.ajkd.2011.05.013
59. Werba JP, Misaka S, Giroli MG, et al. Update of green tea interactions with cardiovascular drugs and putative mechanisms. *J Food Drug Anal.* 2018 Apr; 26(2S): S72-S77. doi:10.1016/j.jfda.2018.01.008
60. Xing L, Zhang H, Qi R, Tsao R, Mine Y. Recent advances in the understanding of the health benefits and molecular mechanisms associated with Green tea polyphenols. *J Agric Food Chem.* 2019 Jan; 67(4): 1029-1043. doi:10.1021/acs.jafc.8b06146
61. Yan Z, Zhong Y, Duan Y, et al. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits. *Animal Nutrition.* 2020 Jun; 6(2): 115-123. doi:10.1016/j.aninu.2020.01.001

Адрес за кореспонденция:
гл. ас. Мая Радева-Илиева, д.ф.
Катедра по фармакология, токсикология и
фармакотерапия
бул. „Цар Освободител“ 84
Варна, 9000
e-mail: maya.radeva@tmu-varna.bg