

Znaczenie interakcji z lekami roślinnymi w onkologii *Consequences of herb-drug interactions in oncology*

Edyta Szalek¹, Katarzyna Korzeniowska², Danuta Szkutnik-Fiedler¹,
Agnieszka Kamińska¹, Edmund Grześkowiak¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

W ostatnich latach rejestruje się wzrost zainteresowania lekami roślinnymi przez pacjentów, które często traktowane są jako alternatywa do nieskutecznej terapii konwencjonalnej. Wyniki badań farmakokinetycznych przeprowadzone *in vivo* dotyczące interakcji z lekami roślinnymi są szczególnie istotne ze względu na powszechną opinię o ich nieszkodliwości. Z drugiej strony teoretycznie przewidywana interakcja oraz potwierdzona *in vitro* niekoniecznie musi wykazywać znaczenie kliniczne. Celem pracy jest przedstawienie istotnych klinicznie interakcji leków roślinnych z lekami stosowanymi w onkologii w oparciu o najnowsze doniesienia naukowe. (*Farm Współ* 2010; 3: 39-43)

Słowa kluczowe: leki przeciwnowotworowe, leki roślinne, interakcje lekowe

Summary

Phytomedicines, often treated as an alternative to ineffectual convention therapy, have been of increased interest in recent years. The results of pharmacokinetic *in vitro* studies concerning the interactions with phytomedicines are particularly significant due to the common opinion about their harmlessness. On the other hand, theoretically predicted and *in vitro* evidenced interaction does not necessarily have clinical meaning. The aim of the study is presentation of clinically significant interactions of phytomedicines with drugs used in oncology in the evidence of newest scientific literature. (*Farm Współ* 2010; 3: 39-43)

Keywords: anticancer drugs, herbal drugs, drug – drug interactions

Obecnie obserwuje się coraz większe zainteresowanie pacjentów lekami pochodzenia roślinnego. Ze względu na specyfikę choroby nowotworowej i niekiedy nieskuteczność prowadzonej konwencjonalnej terapii, pacjenci onkologiczni sięgają chętnie po leki ziołowe, często przekonani o ich wyłącznie dobroczynnym działaniu. Ryzyko wystąpienia interakcji leków u tych pacjentów jest niewątpliwie wyższe w porównaniu do innych grup chorych ze względu na złożony charakter terapii przeciwnowotworowej. Oprócz chemioterapeutyków pacjenci zmuszeni są stosować leki redukujące niepożądane działania terapii podstawowej. Należą do nich przede wszystkim leki przeciwbólowe, przeciw-

gorączkowe, przeciwwymiotne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, ale również leki stosowane w terapii chorób przewlekłych (nadciśnienie, cukrzyca, astma, padaczka i in.). Dodatkowym czynnikiem potęgującym możliwość wystąpienia objawów niekorzystnych interakcji lekowych w grupie pacjentów onkologicznych jest często podeszły wiek chorych, który jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia niepożądanych działań leków.

Analizując interakcje należy oczywiście uwzględnić fakt, że część z nich stanowi tylko potencjalne zagrożenie. Interakcje potwierdzone w badaniach *in vitro*, czy tylko przewidywane teoretycznie (na pod-

stawie np. mechanizmu), nie muszą mieć znaczenia klinicznego. Szczególnego znaczenia zatem nabierają badania interakcji przeprowadzone *in vivo*. Efekt interakcji (pozytywny lub negatywny) potwierdzony wynikami na zdrowych ochotnikach, pacjentach, czy nawet zwierzętach – jest dużo bardziej przekonujący niż spekulacje teoretyczne. Badania interakcji leków roślinnych z udziałem ludzi są niestety nieliczne. Niemniej warto korzystać z wyników i wniosków eksperymentów, które zostały już przeprowadzone, szczególnie kiedy dotyczą leków zawierających wyizolowane substancje czynne lub wyciągi z powszechnie stosowanych i znanych roślin, np.:

- *Hypericum perforatum* (Dziurawiec zwyczajny),
- *Sylibum marianum* (Ostropest plamisty),
- *Ginkgo biloba* (Miłorząd japoński),
- *Echinacea purpurea* (Jeżówka purpurowa),
- *Allium sativum* (Czosnek zwyczajny),
- *Matricaria recutita* (Rumianek pospolity),
- *Glycyrrhiza glabra* (Lukrecja gładka)
- *Aesculus hippocastanum* (Kasztanowiec zwyczajny)
- i inne.

Efekty interakcji w onkologii mogą być pożądane (pozytywne) lub niekorzystne (negatywne). Pozytywne, korzystne (ang. *beneficial*) interakcje między lekami przyczyniają się do zwiększenia efektu przeciwnowotworowego, bądź prowadzą do redukcji niepożądanych działań leków (ndl). Negatywne (ang. *adverse*) interakcje występują wówczas, gdy jeden z leków (cytotoksyczny lub inny) zmniejsza siłę działania przeciwnowotworowego drugiego leku, bądź zwiększa ndl [1]. Taka klasyfikacja interakcji jest niewątpliwie bardziej praktyczna dla klinicystów, aniżeli klasyczny podział na interakcje farmakokinetyczne (PK), farmakodynamiczne (PD) i farmaceutyczne (Tabela 1). Przykładem interakcji korzystnej jest

połączenie docetakselu z kapecytabiną. Docetaksel zwiększa aktywność fosforylasy tymidynowej, która uczestniczy w ostatecznej przemianie kapecytabiny do 5-FU [2]. Niepożądaną interakcją, w postaci nasilenia działania nefrotoksycznego, można spodziewać się po kojarzeniu karboplatyny i antybiotyków aminoglikozydowych [3]. O tym, czy interakcja jest korzystna, czy negatywna decyduje niekiedy kolejność podania cytostatyków, np. docetaksel podany po winorelbinie zwiększa ryzyko wystąpienia u pacjentów neutropenii, dlatego zalecane jest podanie docetakselu jako leku pierwszego [1].

Zapobieganie niekorzystnym interakcjom jest szczególnie istotne w terapii przeciwnowotworowej i może być osiągnięte m.in. przez zmianę drogi podania (np. fentanyl stosowany podpoliczkowo) lub postaci leku (np. digoksyna w kroplach zamiast w tabletkach), zastosowanie innego (nie wykazującego interakcji) leku z tej samej grupy terapeutycznej (np. azytromycyna zamiast klarytromycyny, letrozol zamiast anastrazolu, ranitydyna zamiast cymetydyny, fluwastatyna zamiast atorwastatyny), zastosowanie leku o unikalnym mechanizmie działania (np. metylnalantrekson), rezygnacja z leku (np. preparaty z dziurawca).

Szereg interakcji w onkologii wynika właśnie ze stosowania przez pacjentów leków pochodzenia roślinnego. Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) jest częstą alternatywą terapeutyczną w leczeniu słabych i umiarkowanych depresji. Wyciąg z ziela dziurawca w dawce 500 mg/24 h, zawierającego 8-10 mg aktywnych składników: hiperycyny, hiperforyny, flawonoidów i proantocyjanidyn działa porównywalnie z dawką 150 mg imipraminy [5]. Dziurawiec zwyczajny jest stosowany wewnętrznie w zaburzeniach psychovegetatywnych, nastrojach depresyjnych, lękach, a olejowe przetwory dziurawca - w zaburzeniach tra-

Tabela 1. Podział interakcji ze względu na miejsce i mechanizm działania [4]

Typ interakcji	Charakterystyka
farmaceutyczne	<i>in vitro</i> występują poza organizmem, podczas mieszania kilku leków, np. do iniekcji
farmakokinetyczne	na etapie: - wchłaniania (absorpcji) - wiązania z białkami - transportu błonowego - metabolizmu - wydalania leku
farmakodynamiczne	• synergizm - addycyjny - hiperaddycyjny • antagonizm

wiennych. Badania z ostatnich lat nad właściwościami substancji czynnych dziurawca donoszą także o działaniu przeciwwirusowym oraz przeciwnowotworowym [6]. Preparaty zawierające wyciągi z dziurawca mogą być przyczyną niekorzystnych interakcji z innymi lekami, które są metabolizowane przez CYP3A4, ze względu na zawartą w nich hiperforinę, która indukuje CYP3A4 w jelitach i wątrobie. Hiperycyna natomiast może indukować glikoproteinę P przyczyniając się do wzrostu oporności lekowej [7]. Frye i wsp. wykazują, iż równoległe stosowanie preparatu z dziurawca i imatinibu (inhibitor kinazy tyrozynowej, stosowany m.in. w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej), przez zwiększenie procesu eliminacji imatinibu, może prowadzić do zmniejszenia efektywności leczenia. Efektem interakcji były bowiem istotne zmiany parametrów farmakokinetycznych imatinibu (redukcja AUC o 30%, wzrost klirensu imatinibu o 43%, skrócenie biologicznego okresu półtrwania, redukcja stężenia maksymalnego) [8]. Inna klinicznie potwierdzona interakcja z dziurawcem dotyczyła pacjentów (n=5) leczonych irinotekaniem, co prowadziło do redukcji stężenia aktywnego metabolitu (SN-38) o 42% i zmniejszenia działania przeciwnowotworowego [9]. Oprócz dziurawca, również inne preparaty pochodzenia roślinnego (czosnek, jeżówka, kozłek lekarski, żeńszeń, miłorząb dwukłapowy) mogą zmieniać skuteczność prowadzonej terapii przeciwnowotworowej (Tabela 2). Podstawowym zaleceniem w takiej sytuacji jest oczywiście unikanie łącznego stosowania tych preparatów. Oczywiście jest również, że sok grejpfrutowy ze względu na inhibicję CYP3A4 i zahamowanie aktywności OATP1 (ang. *organic anion transporting polypeptide*; białko transportujące aniony organiczne) [10, 11] nie

może być stosowany łącznie z lekami przeciwnowotworowymi. U pacjentów leczonych etopozydem, u których dodatkowo podano sok grejpfrutowy, uzyskano redukcję AUC (26,2 %) i zmniejszenie dostępności biologicznej etopozydu (52,4% vs. 73,2%) [12]. Yin i wsp. analizowali natomiast wpływ soku grejpfrutowego na farmakokinetykę nilotinibu, inhibitora kinazy tyrozynowej II generacji stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej lub akceleracji przy oporności na imatinib. Badanie przeprowadzono na zdrowych ochotnikach (n=21) metodą krzyżową. Uczestnicy badania popijali nilotinib (400 mg) sokiem lub wodą. Po spożyciu soku zaobserwowano wzrost stężenia maksymalnego (C_{max}) aż o 60% i AUC o 29% [13].

Dla wielu preparatów roślinnych brak jest jeszcze badań klinicznych oceniających ich bezpieczeństwo stosowania z innymi, równoległe stosowanymi lekami. Jedną z częściej stosowanych roślin przez pacjentów onkologicznych jest *Vilcacora* (*Uncaria tomentosa*, ang. Cat's claw), która m.in. wzmacnia układ odpornościowy, działa przeciwwirusowo, przeciwzapalnie, przeciwgrzybiczo. Badania *in vitro* wykazują jej inhibicyjny wpływ na CYP3A4 [14]. Galera i wsp. donoszą o istotnej klinicznie interakcji *Uncaria tomentosa* z inhibitorami proteazy stosowanymi u pacjentów z HIV. Autorzy badania wykazali wzrost stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym (C_{trough}) atazanawiru, ritonawiru i sakwinawiru przy łącznym stosowaniu z vilcacorą [15]. Wydaje się zatem istotne, aby unikać u pacjentów onkologicznych łącznego stosowania vilcacory m.in. z alkaloidami *Vinca* i cyklofosfamidem.

Ostropest plamisty (*Silybum marianum*, ang. milk thistle) znajduje zastosowanie przede wszystkim w leczeniu dolegliwości ze strony wątroby. Głównym

Tabela 2. Przykłady leków roślinnych mogących powodować interakcje z lekami przeciwnowotworowymi [20-24].

Lek roślinny	Uwagi
Dziurawiec zwyczajny <i>Hypericum perforatum</i> (ang. St. John's wort)	należy unikać łącznego stosowania preparatów z dziurawca oraz leków przeciwnowotworowych ze względu na indukcję: CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, P-gp
Czosnek <i>Allium sativum</i>	unikać łącznego podawania z dakarbazyną (hamowanie CYP2E1)
Jeżówka <i>Echinacea sp.</i>	unikać łącznego stosowania m.in. z alkaloidami <i>Vinca</i> , cyklofosfamidem, taksanami ze względu na zdolność hamowania aktywności CYP3A4 i CYP1A2
Kozłek lekarski <i>Valeriana officinalis</i>	ostrożnie z tamoksyfenem (inhibicja CYP2C9) i cyklofosfamidem, tenipozydem (inhibicja CYP2C19)
Żeńszeń <i>Ginseng</i>	ostrożnie z alkaloidami <i>Vinca</i> , taksanami, cyklofosfamidem (inhibicja CYP3A4)
Miłorząb dwukłapowy <i>Ginkgo</i>	ostrożnie z alkaloidami <i>Vinca</i> , cyklofosfamidem (inhibicja CYP3A4, CYP2C19)

składnikiem aktywnym jest sylimaryna, która zawiera flawonoidy: sylibininę, sylidioninę, sylikrystynę. Sylibinina jest inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, UGT1A1, a więc enzymów wpływających na I i II fazę metabolizmu [16]. Jedynym lekiem przeciwnowotworowym, dla którego przeprowadzono badanie kliniczne z udziałem pacjentów stosujących *Silybum marianum*, był irinotekan. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie zmian w farmakokinetyce irinotekanu, który jak wiadomo, jest dobrym markerem aktywności CYP3A4 (metabolizm do aktywnego metabolitu SN-38) [17]. Warto jednak uwzględnić badania, w których wykazano wpływ aktywnych składników *Ostropestu* na farmakokinetykę metronidazolu oraz indinawiru [9,18].

Preparaty roślinne nie należą do grupy leków ratujących życie, ani też bezwzględnie koniecznych. Należy zatem szczególnie rozważyć ich przyjmowanie

przez pacjenta onkologicznego. Nie można oczywiście wysuwać pochopnego wniosku o małym znaczeniu terapeutycznym preparatów roślinnych. Wiele kontrolowanych badań klinicznych donosi o dużej skuteczności leków ziołowych i niewątpliwie wiele z nich będzie stanowić dobrą alternatywę dla leków syntetycznych, np. w terapii przeciwwirusowej. Nie można jednak pomijać tematu interakcji z lekami roślinnymi, zwłaszcza że stanowią one grupę preparatów nabywanych przez pacjentów bez konsultacji z lekarzem.

Adres do korespondencji:

Edyta Szałek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej

i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

Phone: (+48 22) 627 39 86, E-mail: czechow73@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Lam MSH, Ignoffo RJ. A guide to clinically relevant drug interactions in oncology. *J Oncol Pharm Practice* 2003;9:45-85.
2. Puglisi F, Cardellino GG, Crivellari D, Di Loreto C, Magri MD, Minisini AM, et al. Thymidine phosphorylase expression is associated with time to progression in patients receiving low-dose, docetaxel-modulated capecitabine for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1541-6. Epub 2008 Apr 25.
3. Nonclercq D, Toubeau G, Tulkens P, Heuson-Stiennon JA, Laurent G. Renal tissue injury and proliferative response after successive treatments with anticancer platinum derivatives and tobramycin. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1990;59:143-58.
4. Orzechowska-Juzwenko K. *Farmakologia kliniczna*. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006.
5. Matławska I, Byłka W. Synergizm działania w lekach roślinnych. *Herba Polonica* 2006;52:115-20.
6. Borkowski B. *Rośliny lecznicze w fitoterapii. Kompendium roślin leczniczych*. Poznań: Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich; 1994.
7. Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol* 2004;18:262-76.
8. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:323-9.
9. Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1247-9.
10. Bressler R. Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. *Geriatrics* 2006;61:12-8.
11. Bailey DG, Dresser GK, Leake BF, Kim RB. Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) in grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:495-502. Epub 2007 Feb 14.
12. Reif S, Nicolson MC, Bisset D, Reid M, Kloft C, Jaehde U, McLeod HL. Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:491-4.
13. Yin OQ, Gallagher N, Li A, Zhou W, Harrell R, Schran H. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2010;50:188-94. Epub 2009 Nov 30.
14. López Galera RM, Ribera Pascuet E, Esteban Mur JI, Montoro Ronsano JB, Juárez Giménez JC. Interaction between cat's claw and protease inhibitors atazanavir, ritonavir and saquinavir. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1235-6. Epub 2008 Aug 20.
15. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000;7:273-82.

16. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF.: Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos* 2004;32:587-94.
17. van Erp NP, Baker SD, Zhao M, Rudek MA, Guchelaar HJ, Nortier JW, Sparreboom A, Gelderblom H. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) on the pharmacokinetics of irinotecan. *Clin Cancer Res* 2005;11:7800-6.
18. Piscitelli SC, Formentini E, Burstein AH, Alfaro R, Jagannatha S, Falloon J. Effect of milk thistle on the pharmacokinetics of indinavir in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2002;22:551-6.
19. Rajnarayana K, Reddy MS, Vidyasagar J, Krishna DR. Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2004;54:109-13.
20. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004;22:2489-503.
21. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:89-100.
22. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002;34:234-8.
23. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs* 2009;69:1777-98.
24. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. 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;22:525-39.