

Wybrane interakcje leków przeciwnowotworowych i leków roślinnych

Selected interactions of anticancer drugs and herbal medicines

Anna Łuczak, Magda Magiera, Miłosz Miedziaszczyk

Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek.

Streszczenie

Praca ma na celu przedstawienie wybranych interakcji zachodzących pomiędzy lekami przeciwnowotworowymi, a powszechnie stosowanymi preparatami zawierającymi surowce roślinne. Przegląd powstał na podstawie dostępnego piśmiennictwa polskiego oraz zagranicznego z lat 2008-2018 znalezione w bazie Medline/PubMed. Wspomniane interakcje mogą wykazywać zarówno korzystny jak i niekorzystny wpływ na przebieg terapii, czyli w efekcie spowodować zwiększoną efektywność wdrożonego leczenia lub nasilenie częstości działań niepożądanych. W artykule przedstawiono rośliny mające korzystny wpływ na terapię onkologiczną takie jak: burak ćwikłowy, jemioła, pluskwica groniasta, a także wykazujące negatywne oddziaływania np.: jednoczesne stosowanie cisplatyny oraz wodnego ekstraktu z kopru włoskiego, przyjmowanie erlotynibu z jeżówką czy też stosowanie dziurawca wraz z irinotekaniem i imatynibem. Z racji szerokiej dostępności do leków ziołowych, konieczna jest kontrola farmakoterapii pacjenta, jak również rzetelna edukacja chorych. Wskazane są dalsze badania *in vitro* oraz *in vivo* w celu pozyskania wiedzy w zakresie nieznanych dotychczas interakcji. (*Farm Współ 2018; 11: 140-150*)

Słowa kluczowe: interakcje, leki roślinne, leki przeciwnowotworowe, onkologia, CYP450.

Abstract

The aim of the article is to present selected interactions between anticancer drugs and preparations containing plant materials. The review was based on available Polish and foreign literature dated 2008-2018 and found in the Medline / PubMed database. These interactions may have both beneficial and adverse effects on the course of therapy, i.e. influencing the effectiveness of the treatment or the frequency of side effects. The article presents plants that have a beneficial effect on oncological therapy such as beetroot, mistletoe, black cohosh, and also showing negative effects like simultaneous use of cisplatin and water fennel extract, taking erlotinib with an *Echinacea purpurea*, or the use of St. John's wort with irinotecan and imatinib. Due to the wide availability of herbal medicines, it is necessary to control the pharmacotherapy of the patient, as well as their reliable education. Further *in vitro* and *in vivo* studies are recommended to acquire knowledge in the field of previously unknown interactions. (*Farm Współ 2018; 11: 140-150*)

Keywords: interactions, herbal medicines, antineoplastic drugs, oncology, CYP450.

Mimo dobrze rozwiniętej opieki medycznej, pacjenci coraz częściej sięgają po środki medycyny alternatywnej [1]. Ze względu na dużą dostępność preparatów pochodzenia roślinnego, reklamy w mediach oraz powszechne przekonanie o ich bezpieczeństwie, pacjenci chętnie uzupełniają podstawową terapię o lek naturalny. Dotyczy to również chorych onkologicznych, co wynika chociażby z chęci złagodzenia stresu

związanego z postawioną diagnozą, czy też poszukiwania wszelkich możliwych sposobów leczenia [2]. Wiele doniesień naukowych wykazało, że ponad 80% pacjentów cierpiących na nowotwory (głównie piersi, prostaty oraz skóry) przyjmuje preparaty roślinne jednocześnie z lekami chemioterapeutycznymi w początkowej fazie farmakoterapii [3,4]. W badaniach przeprowadzonych przez Ramos-Esquivel i wsp. wyka-

zono, że w grupie 149 pacjentów onkologicznych, z różnymi rodzajami nowotworów, aż 84 chorych zgłosiło przyjmowanie leków roślinnych. Na podstawie analizy farmakoterapii wykryto 122 potencjalne interakcje lek onkologiczny – lek roślinny aż u 75% pacjentów, co stanowiło 50,3% ogółu grupy badanej. Większość wykrytych interakcji (61,4%) uznano za umiarkowane, natomiast część (2,5%) zakwalifikowano jako łagodne, 36,1% analizowanych kombinacji lekowych nie została oceniona ze względu na brak dokładniejszych danych klinicznych [5]. Wiadomo, że interakcje lek-preparat roślinny są bardziej skomplikowane i nieprzewidywalne, niż pomiędzy dwoma konwencjonalnymi lekami, z powodu licznych związków chemicznych występujących w surowcach roślinnych. W świetle przedstawionych wcześniej faktów, ważne jest, aby zachęcać pacjentów do przekazywania rzeczywistych informacji na temat przyjmowanych leków i suplementów ziołowych podczas wywiadu lekarskiego.

Leki przeciwnowotworowe charakteryzują się wąskim indeksem terapeutycznym oraz dużą zmiennością międzyosobniczą, dlatego podkreśla się istotną rolę w kontroli samoleczenia pacjentów objętych terapią onkologiczną, ponieważ leki roślinne mogą wpływać na farmakokinetykę (PK) i farmakodynamikę (PD) leków przeciwnowotworowych. Skutki tych interakcji mogą wystąpić na etapie: uwalniania, wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji. W konsekwencji można zaobserwować wystąpienie efektów toksycznych leku lub też zmniejszoną skuteczność leczenia [2]. W większości przypadków prowadzi się badania *in vitro* oraz na zwierzętach w celu oceny wpływu ekstraktów ziołowych i składników fitochemicznych na PK i PD właściwości leków. Niemniej jednak badania przedkliniczne są mało wiarygodne, a podczas badań klinicznych, prowadzonych u zdrowych osób, interakcje są rzadko zgłaszane ze względu na ograniczoną liczbę jednocześnie podawanych leków lub małą wielkość grupy badanej. Dla wielu roślin leczniczych zaobserwowano możliwość wystąpienia interakcji z lekami syntetycznymi, a kilka z tych potencjalnych interakcji zostało przedstawionych poniżej [6].

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum* L.) zawiera hyperycynę i hyperforynę, które odpowiadają za działanie pobudzające na ośrodkowy układ nerwowy, dlatego jest często alternatywą w leczeniu różnych chorób neurologicznych. Europejskie Stowarzyszenie Naukowe w zakresie Fitoterapii (ang. *European Scientific Cooperative on Phytotherapy*;

ESCOP) zaleca stosowanie dziennych dawek standaryzowanych ekstraktów z dziurawca 500 – 1050 mg, natomiast Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) podaje 900 – 1800 mg, która jest dawką wykazującą działanie przeciwdepresyjne. Działanie lecznicze uzyskuje się po 2 – 4 tygodniach stosowania. Dziurawiec jest stosowany w postaci doustnych herbat ziołowych, płynnych i suchych ekstraktów. Znajduje zastosowanie w leczeniu różnych stopni depresji, zaburzeń psychovegetatywnych, lęku i bezsenności. Ziele dziurawca, surowiec roślinny stosowany jako lek przeciwdepresyjny, jest powszechnie stosowany przez pacjentów chorych na raka. Hyperforyna, jeden z głównych składników dziurawca, odgrywa ważną rolę w indukcji enzymów cytochromu P450 i transportera P-glikoproteiny (P-gp), a zatem wpływa na farmakokinetykę różnych leków (badania *in vitro*, *in vivo*) [7,8].

Tabela I. Substraty metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP 3A4, 5, 7); induktory i inhibitory enzymów P450 3A4,5,7 [9]

Table I. Substances metabolized by enzymes P450 3A4,5,7, inducitors and inhibitors enzymes P450 3A4,5,7 [9]

Inhibitory CYP 3A4, 5, 7	Induktory CYP 3A4, 5, 7	Wybrane leki metabolizowane przez CYP 3A4, 5, 7
Klarytromycyna	Dziurawiec zwyczajny	Docetaksel
Itrakonazol	Barbiturany	Irinotekan
Ketokonazol	Karbamazepina	Sorafenib
Nefazodon	Enzalutamid	Sunitynib
Diltiazem	Glikokortykoidy	Tamoksyfen
Telitromycyna	Modafinil	Estradiol
Aprepitant	Okskarbazepina	Winkrystyna
Erytromycyna	Fenobarbital	Atorwastatyna
Flukonazol	Fenytoina	Klarytromycyna
Sok grejpfrutowy	Pioglitazon	Erytromycyna
Werapamil	Rifabutyna	Werapamil
	Rifampicyna	Amlodypina

W badaniu *in vitro* analizowano wpływ ekstraktu z ziela dziurawca na skuteczność leczenia 5-FU w czte-

rech grupach: pierwszej kontrolnej, drugiej z 5-FU, trzeciej, gdzie stosowano dziurawiec zwyczajny oraz czwartej, której podawano 5-FU łącznie z dziurawcem zwyczajnym. Analizowano właściwości proapoptyczne 5-FU z lub bez dziurawca na komórki ludzkiego raka sutka. Poziom apoptozy został zwiększony w leczeniu 5-FU w stosunku do grupy kontrolnej, jednak zmalał w 2 pozostałych grupach. Zatem postawiono wniosek, że ekstrakt z ziela dziurawca nie może być stosowany podczas terapii 5-FU [10]. Podczas przyjmowania imatynibu wraz z dziurawcem w badaniu *in vivo* wykazano zmniejszenie stężenia tego leku w osoczu, co było skutkiem indukcji cytochromu P450 3A4 [11], natomiast długoterminowa terapia łączona (dziurawiec i irinotekan) powoduje zmniejszenie stężenia leku, jego aktywnego metabolitu (SN-38), a także glukuronidu SN-38. Mniejsze stężenie leku oraz SN-38, może mieć związek z wpływem dziurawca na indukcję CYP450, któremu podlega irinotekan. Warto zauważyć, że zmniejszone C_{max} SN-38 jest spowodowane indukcją metabolizmu irinotekanu do APC, który to jest jednym z produktów w kaskadzie reakcji przemian leku. Indukcja P-gp przez dziurawiec może wpływać na spadek stężenia leku, SN-38 oraz glukuronidu SN-38. Autorzy badania *in vivo*, prowadzonego na szczurach, zwracają uwagę, że w badaniu krótkoterminowym poziom stężenia glukuronidu SN-38 był znacznie zwiększony, co może być skutkiem indukcji UGT1A przez składniki dziurawca [12]. Mathijssen i wsp. także określili wpływ ziela dziurawca na metabolizm irinotekanu *in vivo*. Pacjenci byli leczeni irinotekaniem (350 mg/m², *i.v.*) w obecności i bez surowca roślinnego dziurawca zwyczajnego (900 mg/24 h/18 dni, *p.o.*). W grupie badanej irinotekan + ekstrakt z ziela dziurawca, stężenie aktywnego metabolitu SN-38 w osoczu zmniejszyło się o 42%. Odkrycie to wskazało, że pacjenci leczeni irinotekaniem powinni powstrzymać się od przyjmowania preparatów dziurawca, gdyż zredukowane stężenie SN-38, może przyczynić się do zmniejszenia skuteczności terapii [13]. Frye i wsp. w innym badaniu *in vivo* określali wpływ dziurawca na PK imatynibu. Pacjentom podano 400 mg imatynibu doustnie w pierwszym dniu badania, w dniach 4-17 przyjmowali dziurawiec zwyczajny w postaci surowca roślinnego (300 mg/3 razy dziennie), w dniu piętnastym ponownie podano 400 mg imatynibu. Próbkę krwi pobierano w ciągu 72 godzin po każdej dawce imatynibu. Wartość AUC imatynibu po podaniu dziurawca zmalała o 30%, zmniejszył się także biologiczny okres

półtrwania, a klirens wzrósł o 43%. Wyniki sugerują, że należy unikać preparatów dziurawca podczas terapii imatynibem, ze względu na szybszą eliminację leku [14]. Dziurawiec wykazuje w określonych przypadkach działanie pozytywne podczas leczenia onkologicznego. Przeciwdziała neuropatii wywołanej oksaliplatyną, co potwierdzono w badaniu *in vitro*, w którym stosowano ekstrakt *Hypericum perforatum*. Jest także skuteczną opcją w leczeniu ostrej toksyczności skóry u chorych na raka głowy i szyi leczonych cisplatyną wraz z radioterapią (badanie *in vivo*) [15,16]. Dziurawiec sam w sobie wykazuje działanie przeciwnowotworowe za sprawą hiperycyny, która ma działanie cytotoksyczne (badanie *in vitro*) [17], natomiast kombinacja ekstraktu etanolowego z propolisu i wyciągu etanolowego dziurawca zmniejsza inwazyjność komórek glejaka *in vitro* [18]. Chrubasik-Hausmann i wsp. zidentyfikowali badania opisujące interakcje farmakokinetyczne z udziałem *Hypericum perforatum*. Celem było zebranie danych na temat zawartości hyperforyny oraz stosowanej dziennej dawki ekstraktu z dziurawca zwyczajnego. Analiza wykazała, że interakcje pomiędzy surowcem roślinnym, a lekiem były związane z dzienną dawką hyperforyny. Produkty, które miały dzienną dawkę poniżej 1 mg hyperforyny, rzadziej wiązały się z poważnymi interakcjami w przypadku leków, które były substratami CYP3A4 lub P-gp. Chociaż nie można wykluczyć ryzyka interakcji, nawet w przypadku ekstraktów z dziurawca zwyczajnego o niskiej dawce hyperforyny, zaleca się stosowanie produktów o dawce nieprzekraczającej 1 mg/dobę, aby zminimalizować ryzyko interakcji [19].

Jedne z najlepiej poznanych interakcji w terapii niekonwencjonalnej i onkologicznej powoduje miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*) stosowany w zaburzeniach pamięci i koncentracji, szumach usznych i bólach głowy [20]. Należy pamiętać o istotnej interakcji *G. biloba* z lekami przeciwzakrzepowymi, co w efekcie powoduje zwiększone ryzyko krwawień [21,22]. Badania przeprowadzone przez Park i wsp. donoszą o wpływie standaryzowanego ekstraktu *G. biloba* (zawierającego 25,2% flawonów glikozydowych oraz 5,8% laktonów terpenowych) na linię komórkową nowotworu sutka *in vitro* oraz *in vivo* u myszy (n = 12). Wyniki doświadczenia sugerują, iż zastosowanie ekstraktu z *G. biloba* w stężeniach 100, 250 i 500 1234 µg/ml powoduje zahamowanie proliferacji komórek. Natomiast znaczną cytotoksyczność ekstrakt wykazuje w stężeniach ≥1000 µg/ml. W komórkach z nadekspresją aroma-

tazy (enzym przekształcający androgeny w estrogeny) następowało zmniejszenie aktywności tego enzymu przy stężeniu ekstraktu $\geq 250 \mu\text{g/ml}$. *In vivo*, u myszy z rakiem sutka, zastosowanie ekstraktu w dawkach 200 oraz 1000 mg/kg/m.c./24 h powodowało zmniejszenie masy guza do rozmiarów $211,9 \pm 35,9 \text{ mm}^3$ oraz $286,4 \pm 134,9 \text{ mm}^3$ w porównaniu z grupą kontrolną ($556,2 \pm 122,5 \text{ mm}^3$) [23]. Dostępnych jest wiele niespójnych danych dotyczących wpływu *G. biloba* na aktywność izoenzymów z rodziny CYP450. Ewentualne oddziaływanie składników ekstraktu na enzymy może spowodować zaburzenia metabolizmu leków i w konsekwencji zmniejszoną lub zwiększoną efektywność terapii onkologicznej. Gurley i wsp. oraz Markowitz i wsp. nie potwierdzili wpływu *G. biloba* na aktywność CYP1A2, 2E1, 2D6, natomiast tylko w jednym z badań dla aktywności CYP3A4 zauważono spadek AUC o 17% dla alprazolamu – substrat CYP3A4 przy dawce *G. biloba* 240 mg/dzień/14 dni [24,25]. Robertson i wsp. podaje, że istnieje prawdopodobieństwo indukcji jelitowego CYP3A4 przez *G. biloba*, na przykładzie wzrostu metabolizmu midazolamu (AUC i C_{max} mniejsze odpowiednio o 34% i 31%) [26]. Kilka innych badań wnosi o małym potencjale interakcyjnym *G. biloba* na CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, P-gp, które jednak mogą się uaktywnić przy bardzo dużych dawkach ekstraktu lub dla wrażliwych substratów np. CYP3A4 [22]. Podsumowując, z racji niejednoznacznych wyników badań nad wpływem *G. biloba* na enzymy CYP zaleca się ostrożne stosowanie z winblastyną, winkrystyną, cyklofosfamidem [27], tamoksyfenem, paklitakselem [28] i anastrozolem [21], aksyty nibem, bewacyzumabem, pazopanibem, regorafenibem, aby zapobiec wystąpieniu interakcji lek-preparat roślinny [29].

Wśród całego szeregu roślin wykazujących duży potencjał interakcji należy skupić się również na rodzaju *Echinaceae*, do którego zalicza się 9 gatunków, m.in.: jeżówka wąskolistna (*Echinacea angustifolia*) oraz jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea*) z rodziny astrowatych. Preparaty zawierające wyciągi alkoholowe z korzenia lub soki z ziela jeżówki purpurowej są stosowane jako preparaty immunostymulujące, wspomagające w czasie przeziębienia czy grypy. Gorski i wsp. przeprowadzili badanie w grupie 12 zdrowych ochotników, którym podawano 400 mg ekstraktu z korzenia jeżówki 4 x dziennie/8 dni. U badanych uczestników wykazano spadek klirensu o 27% dla kofeiny (substrat CYP1A2), co wskazuje na umiarkowane hamowanie tego izoenzymu przez ekstrakt z korzenia

jeżówki, jak również zaobserwowano interakcję na poziomie CYP3A4 (indukcyjno – hamujący wpływ na wątrobową oraz jelitową aktywność enzymu). Wykazana inhibicja jak i indukcja enzymatyczna, wywołana przez ekstrakty z korzenia jeżówki purpurowej, może wystąpić również podczas metabolizmu leków onkologicznych. Z tego powodu należy uważać na leki przeciwnowotworowe o niskiej biodostępności po podaniu doustnym, które ulegają przejściu przez CYP3A4 (np.: takrolimus, cyklosporyna). Przykłady leków metabolizowanych przez CYP3A4 przedstawiono w Tabeli II. Do leków metabolizowanych przez CYP3A4 należy także erlotynib [30]. Erlotynib będący inhibitorem kinaz tyrozynowych (ang. *tyrosine kinase inhibitors*, TKI) stosowanym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, jest metabolizowany przez enzymy z grupy CYP, a głównie przez CYP3A4 i w mniejszym zakresie przez CYP1A2, dlatego też zaleca się uważne monitorowanie stanu pacjenta przyjmującego jednocześnie erlotynib i ekstrakty z jeżówki pod względem wystąpienia istotnej klinicznie interakcji.

Tabela II. Leki przeciwnowotworowe metabolizowane przez CYP3A4 (przykłady) [9,29-31]

Table II. Antineoplastic drugs metabolized by CYP3A4 (examples) [9,29-31]

Docetaksel	Tamoksyfen
Imatynib	Winkrystyna
Irinotekan	Paklitaksel
Sunitynib	Sorafenib
Wemurafenib	Erlotynib
Sunitynib	Pazopanib
Winblastyna	Regorafenib
Lapatynib	Imatynib

Kolejnym przykładem rośliny wykazującej wpływ na leczenie przeciwnowotworowe jest jemiola (*Viscum album*) zawierająca m.in.: lektyny, które przypuszcza się, iż mają działanie przeciwnowotworowe takie jak: indukcja apoptozy, czy opóźnianie cyklu komórkowego, a także korzystnie wpływają na system immunologiczny [32]. Weissenstein i wsp. przeprowadzili badanie *in vitro* dotyczące wpływu standaryzowanego wyciągu z jemioli (*Iscador 5 mg*, o zawartości lektyn 287 ng/ml) na leczenie trastuzumabem (TRAS), który jest stosowany w terapii raka piersi – HER 2 dodatnim. Stężenia preparatów zastosowanych

w doświadczeniu wynosiły odpowiednio: 0.1, 1.0, 10 oraz 100 µg/ml dla TRAS i dla wyciągu z jemiioły: 0.1, 1.0, 10, 100 µg/ml. Zaobserwowano zróżnicowanie działania obu składników, sam TRAS m.in.: hamował podział komórkowy poprzez działanie na fazę G0/G1 cyklu komórkowego nie wywołując apoptozy, natomiast wyciąg z jemiioły miał działanie proapoptyczne i hamujące cykl w fazie G2/M, w odpowiedniej dawce tj. ok 10 µg/ml. Wykazano, że współlistniejące leczenie TRAS z klinicznie istotną dawką ekstraktu z jemiioły ≥ 1 µg/ml prowadziło do zwiększenia zahamowania wzrostu i proliferacji komórek o 13-15% [32]. W innym badaniu *in vitro*, na ludzkich komórkach wątroby, nie zaobserwowano istotnego klinicznie inhibicyjnego ani też indukcyjnego wpływu ekstraktów z jemiioły (*Helixor A*, *M* oraz *P*) na aktywność izoenzymów m.in.: CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 [33]. Brak wpływu ekstraktów jemiioły na PK gemcytabiny wykazano w badaniu *in vivo* (n = 44 pacjentów onkologicznych). Porównywano grupę stosującą gemcytabinę oraz grupę przyjmującą gemcytabinę i standaryzowany ekstrakt z jemiioły (*Helixor A*) i nie zaobserwowano istotnych zmian w wartościach AUC gemcytabiny dla poszczególnych grup (664 vs. 670 min·nmol/ml) [34]. Ponadto, w jednym z badań *in vivo*, w grupie 16 pacjentów, udowodniono, że ekstrakty z jemiioły, o różnej dawce i drodze podania, stosowane jednocześnie z niwolumabem, ipilimumabem, pembrolizumabem nie powodują wzrostu toksyczności i częstości działań niepożądanych tych leków [35].

Równoczesne stosowanie cisplatyny oraz wodnego ekstraktu z kopru włoskiego (*Foeniculum vulgare*) może nasilać hamowanie wzrostu raka szyjki macicy. W badaniu Ramadan i wsp. badano wpływ, wyżej wymienionego połączenia, na linię komórek gruczolakoraka szyjki macicy (komórki HeLa). Najlepszy efekt dawało jednoczesne podawanie roztworu leku o stężeniu 50 µg/ml i ekstraktu zioła o takim samym stężeniu. Zaobserwowano wówczas wyraźną wakuolizację cytoplazmy, fragmentację jądra i całkowite rozerwanie błony jądrowej komórek nowotworowych. Przy równoczesnym zastosowaniu roztworu cisplatyny (50 µg/ml) z ekstraktem z kopru włoskiego o stężeniach 60, 70 i 80 µg/ml nie wykazano znaczącej poprawy jej siły działania. Dzięki połączeniu roztworu cisplatyny i wodnego ekstraktu z kopru włoskiego, byłoby możliwe zmniejszenie dawki leku, a co za tym idzie – zredukowanie działań niepożądanych cytostatyku. Niemniej jednak zaleca się badania *in vivo* i dalszą ocenę

kombinacji dawek cisplatyny oraz wyciągu z kopru włoskiego [36]. Co więcej, wykazuje on aktywność estrogenną, dlatego jest przeciwwskazany w raku hormonozależnym. Metanolowy ekstrakt z nasion kopru włoskiego zmniejsza działanie tamoksyfenu podczas leczenia nowotworów, co więcej może zwiększać toksyczność niektórych chemioterapeutyków takich jak: etopozyd, paklitaksel, winblastyna czy winkrystyna. Należy dodać, że badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że podczas przyjmowania nasion kopru rośnie ryzyko krwawienia u pacjentów z supresją szpiku kostnego [37]. Z kolei, zespół pod kierownictwem Tripathi P, badał wpływ olejku eterycznego z nasion kopru włoskiego na genotoksyczność wywołaną przez cyklofosfamid (40 mg/kg). Zwierzętom podawano dwie różne dawki preparatu roślinnego (1 i 2 ml/kg) przez 3 dni w odstępach 24 godzin drogą doustną. Wyniki pokazały, że podawanie olejku eterycznego, wcześniej niż chemioterapeutyk, znacząco zahamowało częstotliwość pojawienia się nieprawidłowych metafaz oraz aberracji chromosomowych. Ponadto, zaobserwowano redukcję cytotoksyczności w komórkach szpiku kostnego wywołaną przez lek. Zastosowanie olejku powodowało istotny spadek inhibicji aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, glutationu oraz katalazy. Co ważne, nastąpiło zmniejszenie zawartości malondialdehydu (marker stresu oksydacyjnego) w wątrobie [38].

Innym przykładem rośliny wykazującej zarówno korzystny jak i niekorzystny wpływ na leczenie onkologiczne jest pluskwica groniasta (*Cimicifuga racemosa*). W terapii niekonwencjonalnej ziele to używane jest w okresie menopauzy w celu zmniejszenia towarzyszących dolegliwości. Rockwell i wsp. przeprowadzili badanie na mysich komórkach guza sutka w celu określenia wpływu standaryzowanych alkoholowych ekstraktów z kłącza pluskwicy i doksorubicyny/cisplatyny/docetakselu/cyklofosfamidu na kolonie komórek raka piersi. Zastosowane ekstrakty z kłącza z pluskwicy zawierały: pierwszy 3% glikozydów triterpenowych, drugi 2,5%, oraz trzeci mający w składzie 2 mg terpenów glikodeoksyakteiny i 1 mg izoflawonów. Udowodniono zwiększoną cytotoksyczność komórkową doksorubicyny i docetakselu w obecności ekstraktu z pluskwicy oraz zmniejszoną efektywność cisplatyny w analogicznym połączeniu. Zaobserwowano 40-krotnie mniejszą przeżywalność komórek nowotworowych linii komórkowej pod wpływem najwyższych dawek doksorubicyny (1,6 µg/ml) i ekstraktu z pluskwicy (stężenie 100 x większe aniżeli zalecana dawka dla człowieka) w porów-

naniu do doksorubicyny [39,40]. W badaniu przeprowadzonym przez Wu D. i wsp. sprawdzano aktywność substancji czynnych takich jak: akteina i 26-deoksyakteina, wyizolowanych z kłącza pluskwicy europejskiej (*Cimicifuga foetida*) w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* u myszy. Określono wartość IC_{50} dla aktywny i 26-deoksyaktywny, na podstawie aktywności względem 12 różnych linii komórkowych, mieszczące się w przedziale 12,29 µg/ml – 100 µg/ml. Po zakończeniu 48-godzinnej inkubacji linii komórkowych z akteiną o stęż. 6,25; 12,5; 25 µg/ml odnotowano zahamowanie cyklu w fazie G1 w 46,17%, 50,45%, 53,67%. Dla 26-deoksyakteiny po zastosowaniu stężeń 6,25-25 µg/ml w identycznych warunkach jak poprzednio, uzyskano zahamowanie procesu na poziomie 42,91%, 44,37%, 49,14%. *In vivo* stopień zahamowania wzrostu guza wyniósł 40,24%, 44,27%, 52,80% po podaniu akteiny w dawkach 3, 9, 27 mg/kg m.c. W przypadku 26-deoksyakteiny uzyskano regresję guza na poziomie 40,80%, 52,59% oraz 68,66%, po podaniu dawek, jak w przypadku akteiny. Podsumowując wykazano, że niektóre z substancji czynnych zawartych w korzeniu roślin z rodzaju *Cimicifuga* mogą wykazywać aktywność przeciwnowotworową i zwiększać skuteczność terapii onkologicznej [41].

Jednym z najbardziej popularnych warzyw, przyjmowanych przez pacjentów onkologicznych, jest burak ćwikłowy (*Beta vulgaris*). Pozyskiwany z niego wyciąg wykazuje działanie cytotoksyczne w badaniach *in vitro*, na komórki raka prostaty niezależnego od androgenów PC-3 i nowotworu piersi MCF-7 (gruczołakorak piersi). Zaobserwowano, że równoczesne stosowanie ekstraktu z buraka i doksorubicyny (lek podobny pod względem strukturalnym do głównego składnika zastosowanego wyciągu – betaniny) wzmacnia działanie antyproliferacyjne cytostatyku na komórki nowotworowe. Ponadto, obie substancje wykazały zależny od dawki efekt cytotoksyczny. Niemniej jednak, działanie ekstraktu z buraka (29 µg/ml) było znacznie niższe w porównaniu do samego leku, aczkolwiek nadal obniżało szybkość wzrostu komórek PC-3 (3,7% w ciągu 3 dni, 12,5% w ciągu 7 dni). Natomiast doksorubicyna całkowicie hamowała wzrost komórek PC-3 w ciągu trzech dni. Badania na liniach komórek HC i wątrobowych HC normalnej ludzkiej skóry potwierdziły, że ekstrakt z buraków ma znacznie niższe działanie cytotoksyczne niż doksorubicyna (odpowiednio 8,6% vs. 100%, w trakcie trzydniowego testu) [42]. Przeprowadzono również badanie aktywności antyproliferacyjnej obu składników na komórkach nowotworowych

trzustki (PaCa). Wykorzystano w eksperymencie różne stężenia ekstraktu z buraków i doksorubicyny (0,29-290 µg/ml) oraz w różnych kombinacjach (stosunek wyciągu: lek = 1:0, 1:1, 5:1, 1:5 i 0:1) na komórki rakowe. Cytotoksyczność analizowanego połączenia była najlepsza, gdy stosunek wyniósł 1:5 [43].

Ginsenozydy, obecne w korzeniu żeń-szenia amerykańskiego (*Panax quinquefolius*), wykazują działanie przeciwzapalne, immunomodulujące, hipoglikemiczne, jak również przeciwnowotworowe. Barton i wsp. wykazali, że przyjmowanie 1000 mg tego preparatu roślinnego dwa razy dziennie może być pomocne w łagodzeniu uczucia zmęczenia związanego z chemioterapią. W badaniu brało udział 364 chorych i trwało ono 8 tygodni. [44]. Co więcej, przypuszcza się, że korzeń żeń-szenia amerykańskiego wykazuje działanie synergistyczne np. z 5-fluorouracylem (5-FU). W badaniach *in vivo* na szczurach przeprowadzonych przez Yi-Sheng He i wsp. dowiedziano jednak, że jego ekstrakt podawany w dawce 300 mg/kg przez 7 dni nie wpływa znacząco na metabolizm leku [45].

Często stosowanymi preparatami ziołowymi są wyciągi i herbaty z rumianku (*Matricaria chamomilla* – rumianek pospolity). Składniki olejku eterycznego rośliny takie jak chamazulen, cis-spiroeter, trans-spiroeter oraz alfa-bisabolol wykazują hamujący wpływ na aktywność cytochromów CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, a w szczególności CYP1A2. Może to spowodować wzrost toksyczności leków metabolizowanych przez wyżej wymienione enzymy – z grupy leków stosowanych w chorobach nowotworowych, są to m.in.: etopozyd, paklitaksel, winblastyna, winkrystyna i cyklofosfamid [46]. Podczas stosowania tych leków należy unikać jednoczesnego przyjmowania preparatów z rumianku. Niemniej jednak, u pacjentów poddawanych chemioterapii nie zaleca się stosowania skoncentrowanych form, takich jak wyciąg [47]. Ponadto, Salama ocenił wpływ roztworu z liści oraz kwiatów rumianku o stężeniu 50 mg/ml na nefrotoksyczność spowodowaną przez cisplatynę. Opisywane badanie *in vivo* (n = 32 szczury) przeprowadzono przez 21 dni. Wykazano, że roztwór rumianku znacznie zwiększył masę ciała zwierząt oraz poprawił funkcje nerek. Ponadto, poprawił markery apoptozy, zredukował stres oksydacyjny i hipokalcemię spowodowaną przez nefrotoksyczność leku. Surowiec jest obiecującym środkiem nefroprotektynym najprawdopodobniej poprzez działanie przeciwutleniające oraz hamowanie aktywności transferazy gamma-glutamylowej [48]. Sanaati i wsp. przeprowadzili badanie kliniczne

wśród 65 kobiet z nowotworem piersi. Oprócz leków przeciwnowotworowych, a także deksametazonu, metoklopramidu oraz aprepitantu, część grupy przyjmowała doustnie 500 mg wyciągu z rumianku przez 5 dni przed i po przyjęciu chemioterapii. Udowodniono, że rumianek skutecznie redukuje częstość wymiotów [49].

Czosnek (*Allium sativum* L.) zawiera szereg związków siarki organicznej i znajduje zastosowanie w leczeniu wielu dolegliwości, w tym problemów sercowo-naczyniowych, przeziębienia, infekcji bakteryjnych i grzybiczych oraz nowotworowych. Allicyna obecna w czosnku wykazuje potencjał jako nowy środek chemioterapeutyczny w profilaktyce raka wątroby, wykazuje bowiem mechanizmy przeciwnowotworowe, takie jak: zależne od kaspazy i/lub niezależne wywołanie apoptozy, właściwości antyproliferacyjne, antyprzerzutowe, przeciwutleniające i immunomodulujące. Izdebska i wsp. wskazują w badaniu *in vitro*, że allina i paklitaksel działają synergistycznie w celu promowania i wzmacniania apoptozy w komórkach MCF-7 [50]. Aktualne publikacje sugerują, że czosnek może być bezpiecznie podawany w terapii przeciwnowotworowej, jednak należy zwrócić uwagę, że hamuje CYP 2E1 (badanie *in vivo*) [51,52].

Kurkumina to organiczny związek chemiczny występujący w ostrzyżu długim (*Curcuma longa* L.), któremu przypisuje się działania: przeciwzapalne, przeciwutleniające i antykancerogenne. Cho i wsp. przeprowadzili badania na szczurach dotyczące wpływu kurkuminy na biodostępność i farmakokinetykę tamoksyfenu i jego aktywnego metabolitu 4-hydroksytamoksyfenu. Biodostępność leku przeciwnowotworowego w obecności kurkuminy wzrosła w porównaniu z grupą kontrolną. Tamoksyfen i kurkumina oddziałują z enzymami cytochromu P450 3A4 i P-gp. Przeprowadzone badania wnioskują, na podstawie różnic w biodostępności bezwzględnej i względnej, że możliwa jest inhibicja metabolizmu tamoksyfenu, w którym uczestniczy CYP3A4 do jego aktywnego metabolitu 4-hydroksytamoksyfenu [53]. W innym badaniu analizowano wpływ kurkuminy na cytotoksyczność karfilzomibu u chorych na szpiczaka mnogiego. Wykazano, że kurkumina łagodzi efekt cytotoksyczny karfilzomibu, ponadto kurkumina wzmocniła jego efekt proapoptotyczny. Wyniki dowodzą, że zastosowanie kurkuminy może być przydatne do optymalizacji leczenia karfilzomibem u pacjentów z szpiczakiem mnogim [54]. Kurkumina nasila działanie przeciwnowotworowe 5-FU w raku

żołądka *in vitro* i *in vivo* na zasadzie synergizmu [55]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż kurkumina, mimo że jest bezpieczna nawet przy wysokich dawkach u ludzi, wykazuje słabą dostępność biologiczną [56], głównie ze względu na słabą absorpcję, szybki metabolizm i szybką ogólnoustrojową eliminację, dlatego podejmowane są badania dostarczania kurkuminy za pośrednictwem nanocząsteczek [57].

Jednym z ziół, którego należy unikać podczas chemioterapii jest aloes barbadoski/ przyładkowy/zwyczajny (*Aloe barbadensis/capensis/vera*). Jako inhibitor CYP3A4, może wchodzić w interakcje z takimi lekami jak: tamoksyfen, kapecytabina, cyklofosfamid, paklitaksel, octan abirateronu, irinotekan, anastrozol, imatynib, winkrystyna, winorelbina oraz erlotynib [5]. Zespół pod kierownictwem Hussain, badał wpływ połączenia cisplatyny (o stężeniu 1-200 μ M) i ekstraktu z liści *Aloe vera* (o stężeniach 1-60%) na nowotworowe komórki MCF-7 i HeLa. Analizowano ich żywotność, cykl komórkowy, jak również morfologię jądra. Otrzymane wyniki wskazują, że już małe dawki ekstraktu z liści aloesu i cisplatyny wykazały synergizm działania. Naukowcy sugerują, że omawiany preparat roślinny może zwiększyć skuteczność terapeutyczną konwencjonalnych leków przeciwnowotworowych [58]. Ponadto udowodniono, że w omawianej grupie pacjentów z przerzutami jednoczesne podawanie aloesu z chemioterapią zwiększa jej skuteczność [59]. Natomiast u pacjentki z rakiem piersi podczas chemioterapii (stosowanymi lekami były trastuzumab i kapecytabina) odnotowano przypadek hipokaliemii wywołanej aloesem. Uważa się, że aloes (zagęszczony sok z liści aloesu) wydłużając czas pasażu jelitowego, jak również zmniejszając absorpcję w jelitach może powodować hipokaliemię przy jednoczesnym stosowaniu leków, których jednym z działań niepożądanych jest niedobór potasu w osoczu krwi [60]. Co więcej, zapobiega on zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej [61].

Dane literaturowe donoszą o wpływie substancji pochodzących z liści herbaty chińskiej (*Camellia sinensis*) na efektywność leczenia bortezomibu oraz innych inhibitorów proteasomów stosowanych w terapii szpiczaka mnogiego, a także na skuteczność leczenia sunitynibem. Herbata chińska jest powszechnie stosowana jako roślina lecznicza o właściwościach antyoksydacyjnych, kardioprotekcyjnych, przeciwzapalnych, przeciwnowotworowych. Jednak badanie przeprowadzone przez Golden i wsp. udowodniło, że niektóre składniki zielonej herbaty takie jak np.: galusan epigalokatechiny

(ang. *Epigallocatechin gallate*; EGCG) działają ochronnie na komórki nowotworowe skutecznie zapobiegając apoptozie. Doświadczenia przeprowadzone na hodowlach komórek szpiczaka mnogiego i glejaka oraz *in vivo* na myszach potwierdziły, iż EGCG i inne polifenole zawarte w *C. sinensis* skutecznie zmniejszają efektywność bortezonibu. Stężenia EGCG o wartości 2,5 lub 5 $\mu\text{M/ml}$ blokowały efekt bortezonibu (10 nM/ml) w 80-100%. Niekorzystna interakcja zachodziła tylko dla inhibitorów zawierających cząsteczkę kwasu borowego w swojej budowie [62]. Natomiast w badaniu Zhou i wsp. zaobserwowano korzystny wpływ EGCG na leczenie sunitynibem. *In vitro*, w doświadczeniu na 3 liniach komórkowych, EGCG nasilał działanie antyproliferacyjne sunitynibu oraz zwiększał redukcję sekrecji VEGF. Efekt inhibicyjny EGCG na wzrost guza miał charakter dawko – zależny, przy czym najlepsze efekty synergizmu zaobserwowano przy zastosowaniu 50 $\mu\text{mol/l}$ EGCG po upływie 24 h od zastosowania leku. *In vivo* u myszy, EGCG (50 mg/kg) podawany 4 h po sunitynibie (40 mg/kg), by uniknąć bezpośredniej interakcji między składnikami czynnymi farmakologicznie, nasilał kurczenie się guza oraz zmniejszał angiogenezę w porównaniu z grupą, w której stosowany był sam lek [63]. Ekstrakt z herbaty chińskiej zwiększa biodostępność tamoksyfenu, diltiazemu, simwastatyny, 5-FU oraz irinotekanu. Nie zostały dokładnie wyjaśnione mechanizmy powyższych interakcji, jednak przypuszcza się, że zachodzą one na poziomie CYP3A4 oraz P-gp [21,35]. Przedstawiono także badania *in vitro* mówiące o inhibicyjnym wpływie EGCG na polipeptydy transportujące aniony organiczne (ang. *organic anion transport polypeptides*; OATP) i w konsekwencji możliwa jest niekorzystna interakcja EGCG z etopozydem, metotreksatem i paklitaksem [21].

W celu prewencji raka prostaty, jak również złagodzenia działań niepożądanych cisplatyny zaleca się stosowanie preparatów na bazie pokrzywy zwyczajnej (*Urtica dioica*), niemniej jednak wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach *in vivo* i *in vitro*. Istnieje duże prawdopodobieństwo oddziaływania *Urtica dioica* na biotransformację leków przeciwnowotworowych głównie przez izoenzymy cytochromu P450. Niektóre z działań niepożądanych pokrzywy takie jak biegunka, ból brzucha czy gorączka mogą przypominać efekty niepożądane chemioterapii [64]. Ponadto, Özkol i wsp. wykazali, że metanolowy ekstrakt z pokrzywy łagodzi działania niepożądane cisplatyny. Podawali

myszom wyciąg ziołowy w dawkach 50, 100, 200 lub 400 mg/kg masy ciała codziennie przez 6 dni. Prawie we wszystkich przypadkach wykazano znaczącą rolę preparatu w redukcji toksyczności cisplatyny poprzez spadek poziomu aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, dehydrogenazy mleczanowej, azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny, peroksydacji lipidów, poziomów utleniania białka i aktywności mieloperoksydazy, jak również wzrost zawartości glutationu, dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, transferazy S-glutationowa i aktywności peroksydazy glutationowej [65].

Medycyna niekonwencjonalna stanowi dla pacjentów atrakcyjny sposób leczenia nowotworów i łagodzenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem chemioterapeutyków. Z tego powodu, współczesna służba zdrowia ma za zadanie wskazywać na potencjalne interakcje pomiędzy surowcami ziołowymi, a chemioterapią. Każdy lek lub suplement ziołowy powinien być zgłoszony lekarzowi lub farmaceucie, jeśli jest przyjmowany w trakcie terapii onkologicznej, ponieważ może mieć wpływ na parametry PK i PD innych preparatów. Zauważa się istotny wpływ surowców roślinnych na receptor pregnanu X (PXR), który uczestniczy w indukcji wybranych cytochromów grupy P450 oraz enzymów II fazy metabolizmu leków (UGT). P-gp oraz izoenzymy cytochromu P450 mogą być nie tylko indukowane, ale także może wystąpić inhibicja. Wyżej wymienione mechanizmy mogą mieć potencjalny wpływ na toksyczność i skuteczność stosowanych leków syntetycznych, a tym samym mogą powodować istotne konsekwencje kliniczne. Podczas chemioterapii nie powinno stosować się preparatów ziołowych zawierających dziurawiec, jeżówkę purpurową, aloes barbadoski, herbatę chińską, rumianek, czosnek oraz miłorząb japoński [1].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Anna Łuczak

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

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

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ anialuc.farm@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Cheng YY, Hsieh CH, Tsai TH. Concurrent administration of anticancer chemotherapy drug and herbal medicine on the perspective of pharmacokinetics. *J Food Drug Anal.* 2018;26(2S):88-95.
2. Seely D, Oneschuk D. Interactions of natural health products with biomedical cancer treatments. *Curr Oncol.* 2008;15(2):81-6.
3. Alsanad SM, Howard RL, Williamson EM. An assessment of the impact of herb-drug combinations used by cancer patients. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):393.
4. Pourroy B, Letellier C, Helvig A, et al. Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. *Eur J Cancer Care.* 2017;26(6):e12752.
5. Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel A, Fernandez C. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients With Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *J Oncol Pract.* 2017;13(7):613-22.
6. Awortwe C, Makiwane M, Reuter H, et al. Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(4):679-93.
7. Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, et al. Clinical risks of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) co-administration. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(10):1047-62.
8. Šemeláková M, Jendželovský R, Fedoročko P. Drug membrane transporters and CYP3A4 are affected by hypericin, hyperforin or aristoforin in colon adenocarcinoma cells. *Biomed Pharmacother.* 2016;81:38-47.
9. [<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>] [dostęp 10 marca 2018].
10. Deveci HA, Nazıroğlu M, Nur G. 5-Fluorouracil-induced mitochondrial oxidative cytotoxicity and apoptosis are increased in MCF-7 human breast cancer cells by TRPV1 channel activation but not *Hypericum perforatum* treatment. *Mol Cell Biochem.* 2018;439(1-2):189-98.
11. Goey AK, Mooiman KD, Beijnen JH, et al. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(7):773-83.
12. Hu Z, Yang X, Ho PC, et al. St. John's Wort modulates the toxicities and pharmacokinetics of CPT-11 (irinotecan) in rats. *Pharm Res.* 2005;22(6):902-14.
13. Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, et al. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(16):1247-9.
14. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, et al. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(4):323-9.
15. Cinci L, Di Cesare Mannelli L, Maidecchi A, et al. Effects of *Hypericum perforatum* extract on oxaliplatin-induced neurotoxicity: in vitro evaluations. *Z Naturforsch C.* 2017;72(5-6):219-26.
16. Franco P, Rampino M, Ostellino O, et al. Management of acute skin toxicity with *Hypericum perforatum* and neem oil during platinum-based concurrent chemo-radiation in head and neck cancer patients. *Med Oncol.* 2017;34(2):30.
17. Mirmalek SA, Azizi MA, Jangholi E, et al. Cytotoxic and apoptogenic effect of hypericin, the bioactive component of *Hypericum perforatum* on the MCF-7 human breast cancer cell line. *Cancer Cell Int.* 2016;16:3.
18. Borawska MH, Naliwajko SK, Moskwa J, et al. Anti-proliferative and anti-migration effects of Polish propolis combined with *Hypericum perforatum* L. on glioblastoma multiforme cell line U87MG. *BMC* 2016;16:367.
19. Chrubasik-Hausmann S, Vlachoianis J, McLachlan AJ. Understanding drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): impact of hyperforin content. *J Pharm Pharmacol.* 2018. doi: 10.1111/jphp.12858.
20. Vardy J, Dhillon HM, Clarke SJ, et al. Investigation of herb-drug interactions with *Ginkgo biloba* in women receiving hormonal for early breast cancer. *Springer Plus.* 2013;2:126.
21. Seely D, Oneschuk D. Interactions of natural health products with biomedical cancer treatments. *Curr Oncol.* 2008;15(2):81-6.
22. Hermann R, Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Med.* 2012;78(13):1458-77.
23. Park YJ, Ahn HY, Kim HR, et al. *Ginkgo biloba* extract EGb 761-mediated inhibition of aromatase for the treatment of hormone-dependent breast cancer. *Food Chem Toxicol.* 2016;87:157-65.
24. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72:276-87.
25. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Multiple-dose administration of *Ginkgo biloba* did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23:576-81.
26. Robertson SM, Davey RT, Voel J, et al. Effect of *Ginkgo biloba* extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:591-9.
27. Szalek E, Korzeniowska K, Szkutnik-Fiedler D, i wsp. Znaczenie interakcji z lekami roślinnymi w onkologii. *Farm Współ.* 2010;3:39-43.
28. Ben-Arye E, Samuels N, Goldstein LH, et al. Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: A study of Middle Eastern oncology health care professionals. *Cancer.* 2016;122(4):598-610.
29. Pourroy B, Letellier C, Helvig A, et al. Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. *Eur J Cancer Care.* 2017;26(6).

30. Mutschler E i wsp. Farmakologia i toksykologia. Wrocław: MedPharm; 2016. str.25.
31. Sánchez Gómez E, Arco Prados Y. Review of pharmacological interactions of oral anticancer drugs provided at pharmacy department. *Farm Hosp.* 2014;38(4):338-63.
32. Weissenstein U, Kunz M, Urech K, et al. Interaction of a standardized mistletoe (*Viscum album*) preparation with antitumor effects of Trastuzumab in vitro. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:271.
33. Schink M, Dehus O. Effects of mistletoe products on pharmacokinetic drug turnover by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17:521.
34. Mansky PJ, Wallerstedt DB, Sannes TS, et al. NCCAM/NCI Phase 1 study of Mistletoe eExtract and gemcitabine in patients with advanced solid tumors. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:964592. doi: 10.1155/2013/964592.
35. Thronicke A, Steele ML, Grah C, et al. Clinical safety of combined therapy of immune checkpoint inhibitors and *Viscum album* L. therapy in patients with advanced or metastatic cancer. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):534.
36. Ramadan WS, Sait KH, Anfinan NM, et al. The chemosensitizing effect of aqueous extract of sweet fennel on cisplatin treated HeLa cells. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016;43(3):358-64.
37. Ali-Shtayeh MS, Jamous RM, Salameh NM, et al. Complementary and alternative medicine use among cancer patients in Palestine with special reference to safety-related concerns. *J Ethnopharmacol.* 2016;187:104-22.
38. Tripathi P, Tripathi R, Patel RK, et al. Investigation of antimutagenic potential of *Foeniculum vulgare* essential oil on cyclophosphamide induced genotoxicity and oxidative stress in mice. *Drug Chem Toxicol.* 2013;36(1):35-41.
39. Rockwell S, Liu Y, Higgins SA. Alteration of the effects of cancer therapy agents on breast cancer cells by the herbal medicine black cohosh. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 90:233-9.
40. Einbond LS, Shimizu M, Nuntanakorn P, et al. Actein and a fraction of black cohosh potentiate antiproliferative effects of chemotherapy agents on human breast cancer cells. *Planta Med.* 2006;72(13):1200-6.
41. Wu D, Yao Q, Chen Y, et al. The in vitro and in vivo antitumor activities of tetracyclic triterpenoids compounds actein and 26-Deoxyactein isolated from rhizome of *Cimicifuga foetida* L. *Molecules.* 2016;21(8). doi:10.3390/molecules21081001.
42. Kapadia GJ, Azuine MA, Rao GS, et al. Cytotoxic effect of the red beetroot (*Beta vulgaris* L.) extract compared to doxorubicin (Adriamycin) in the human prostate (PC-3) and breast (MCF-7) cancer cell lines. *Anticancer Agents Med Chem.* 2011;11(3):280-4.
43. Kapadia GJ, Rao GS, Ramachandran C, et al. Synergistic cytotoxicity of red beetroot (*Beta vulgaris* L.) extract with doxorubicin in human pancreatic, breast and prostate cancer cell lines. *J Complement Integr Med.* 2013;26:10.
44. Barton DL, Soori GS, Bauer BA, et al. Pilot study of *Panax quinquefolius* (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA. *Support Care Cancer.* 2010;18:179-87.
45. Yi-Sheng H, Suna W, Wangb Ch, et al. Effects of American ginseng on pharmacokinetics of 5- fluorouracil in rats. *Biomed Chromatogr.* 2015;29(5):762-7.
46. 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;78:856-61.
47. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/153473540426500> [dostęp 11 lutego 2018].
48. Salama RH. *Matricaria chamomilla* attenuates cisplatin nephrotoxicity. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(4):765-72.
49. Sanaati F, Najafi S, Kashaninia Z, et al. Effect of ginger and chamomile on nausea and vomiting caused by chemotherapy in iranian women with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(8):4125-9.
50. Izdebska M, Grzanka D, Gagat M, et al. Downregulation of importin-9 protects MCF-7 cells against apoptosis induced by the combination of garlic-derived alliin and paclitaxel. *Oncol Rep.* 2016;35(5):3084-93.
51. Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(3):359-77.
52. 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.
53. Cho YA, Lee W, Choi JS. Effects of curcumin on the pharmacokinetics of tamoxifen and its active metabolite, 4-hydroxytamoxifen, in rats: possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by curcumin. *Pharmazie.* 2012;67(2):124-30.
54. Allegra A, Speciale A, Molonia MS, et al. Curcumin ameliorates the in vitro efficacy of carfilzomib in human multiple myeloma U266 cells targeting p53 and NF- κ B pathways. *Toxicol In Vitro.* 2017;47:186-94.
55. Yang H, Huang S, Wei Y, et al. Curcumin enhances the anticancer effect of 5-fluorouracil against gastric cancer through down-regulation of COX-2 and NF- κ B signaling pathways. *J Cancer.* 2017;8(18):3697-706.
56. Yang KY, Lin LC, Tseng TY, et al. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *J Chromatogr B: Anal Technol Biomed Life Sci.* 2007;853(1-2):183-9.
57. Marslin G, Sarmiento BF, Franklin G, et al. Curcumin encapsulated into methoxy poly(ethylene glycol) poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles increases cellular uptake and neuroprotective effect in glioma cells. *Planta Med.* 2017;83(5):434-44.
58. Hussain A, Sharma Ch, Khan S, et al. Aloe vera Inhibits Proliferation of Human Breast and Cervical Cancer Cells and Acts Synergistically with Cisplatin. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(7):2939-46.
59. Lissoni P, Rovelli F, Brivio F, et al. A randomized study of chemotherapy versus biochemotherapy with chemotherapy plus *Aloe arborescens* in patients with metastatic cancer. *In Vivo.* 2009;23(1):171-5.
60. <https://academic.oup.com/annonc/article/20/8/1445/147792> [dostęp 11 lutego 2018].

61. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;13(4). doi: 10.1002/14651858.CD000978.pub5.
62. 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;113(23):5927-37.
63. Zhou Y1, Tang J1, Du Y, et al. The green tea polyphenol EGCG potentiates the antiproliferative activity of sunitinib in human cancer cells. *Tumour Biol.* 2016;37(7):8555-66.
64. Arslan D, Tural D, Akar E. Herbal administration and interaction of cancer treatment. *J Palliat Med.* 2013;16:1466-76.
65. Özkol H, Musa D, Tuluçe Y, et al. Ameliorative influence of *Urtica dioica* L against cisplatin-induced toxicity in mice bearing Ehrlich ascites carcinoma. *Drug Chem Toxicol.* 2012;35(3):251-7.