

# PRACOVNÍ DEN SEKCE PŘÍRODNÍCH LÉČIV ČESKÉ FARMACEUTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, KONTRAINDIKACE A INTERAKCE PŘÍRODNÍCH LÁTEK

HRADEC KRÁLOVÉ, 3. ČERVEN 2009

Jako každoročně se konal v Hradci Králové na půdě Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy pracovní den Sekce přírodních léčiv ČFS – Hradecký den léčivých rostlin. Tentokrát na téma: Nežádoucí účinky, kontraindikace a interakce přírodních látek. Pracovní den zahájila úvodním slovem předsedkyně Sekce doc. Jiřina Spilková, která přivítala všechny zúčastněné z České i Slovenské republiky. Poté již zazněly odborné přednášky, pojednávající různé aspekty zvoleného tématu – vystoupili prof. Luděk Jahodář, Mgr. Jaroslav Tóth, doc. Lenka Tůmová a Mgr. Jaroslav Peč. Souhrny jejich sdělení jsou zveřejněny níže. Průběh pracovního dne obohatila firma Megafyt-R, jejíž výrobky byly prezentovány spolu s ochutnávkou čajů během přestávky mezi přednáškami jejím výhradním distributorem, firmou Europlant. Program byl zakončen prohlídkou skleníku a venkovních prostor Zahrady léčivých rostlin farmaceutické fakulty, při níž účastníky provázel svým zasvěceným výkladem ředitel zahrady ing. Jiří Pirner. Pracovní den přinesl nejen mnoho nových odborných poznatků, ale poskytl i prostor pro neformální setkání všech, kteří se profesně nebo ze zájmu látkami přírodního původu zabývají.

PharmDr. Tomáš Siatka  
vědecký sekretář Sekce přírodních léčiv

### INTERAKCE OBSAHOVÝCH LÁTEK NĚKTERÝCH PLODŮ S LÉČIVY

JAHODÁŘ L.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,  
Katedra farmaceutické botaniky a ekologie  
e-mail: ludek.jahodar@faf.cuni.cz

Nahodilé zjištění rozsáhlých interakcí látek obsažených v grepovém džusu s léčivými bylo inspirací pro další studie v této oblasti. Autor se pokusil shrnout poznatky o vzájemném působení běžně konzumovaných ovocných plodových šťáv, často k zapití pevného léčivého přípravku nebo přímo jako souběžně podávané fytofarmakum spolu s jiným syntetickým přípravkem. Bylo zkonstatováno, že furanokumariny a flavonoidy grepového džusu (*Citrus paradisi*) ovlivňují významně – pozitivně i negativně – biodostupnost léčiv cestou inhibice enzymu CYP 3A4, popř. redukcí střevního transportu látek využívajících preferenčně transportér OATP 1A2. Dnes je popisováno více jak 40 takto ovlivňovaných léčiv. Furanokumariny pummelového džusu (*Citrus decumana*) reagují s enzymem CYP 3A5\*3, a ovlivňují tak biodostupnost kalciových blokátorů, které jsou jeho substrátem. Významné interakce jsou popisovány u džusů obsahujících složky z plodu „Seville orange“ (*Citrus aurantium* subsp. *amara*). Plod obsahuje biologicky aktivní biogenní aminy – synefrin, oktopamin a tyramin; furanokumariny a flavonoidy. Nevhodná kombinace s léčivými může být příčinou hypertenze a tachykardie. Také limetkový a mandarinkový džus (*Citrus limetta*, *Citrus reticulata*) svými furanokumariny mohou inhibovat CYP 3A4 a zvýšit plazmatickou hladinu jeho substrátů (léčiv). Zvyšují také možnost fotosenzibilizace (bergamotin). Široce diskutovaným problémem je též interakce džusu

borůvky velkoplodé (*Vaccinium macrocarpon*) obsahujícího flavonoidy, anthokyany, karotenoidy a proanthocyanidiny s CYP 2C9. Souběžné podávání warfarinu může vést ke zvýšené hodnotě INR provázené spontánním krvácením. Na druhé straně interakce obsaženého kvercetinu s ABC transportéry může způsobovat snížení biodostupnosti. Džus z granátového jablka (*Punica granatum*) je substrátem pro izoformy cytochromu P450 2D6 a 3A4, a tak zvyšuje plazmatickou hladinu jeho dalších substrátů – léčiv (kodein, zofran, tramadol aj.). Podobně reagují lignany z plodů magnolky (*Schisandra chinensis*) i antrachinonové a iridoidní glykosidy z „Noni“ džusu (*Morinda citrifolia*). Problematika interakcí, inkompatibilit či nežádoucích účinků fytofarmak a vegetabilních složek potravy s jinými typy léčiv je závažným fenoménem (u některých léčiv stoupá biodostupnost až na 250 % !!). Farmaceut–lékárník by měl mít o něm povědomost a pacienta informovat.

### FOTOTOXICKÉ A FOTOALERGICKÉ REAKCIE NA KOŽI VYVOLANÉ PŘÍRODNÍMI LÁTKAMI

TÓTH J., CZIGLE S., KOŠTÁLOVÁ D.

Univerzita Komenského v Bratislavě, Farmaceutická fakulta, Katedra farmakognózie a botaniky  
e-mail: toth@fpharm.uniba.sk

Mnohé syntetické a přírodní léčivá po externej alebo celkovej aplikácii vplyvom slnečného žiarenia vyvolávajú na koži zápalové zmeny. Tieto reakcie delíme na fototoxické a fotoalergické. Liečivé rastliny a ich extrakty sa používajú v tradičnej medicíne ako fytotherapeutiká, ale aj v kozmetike. Fotodermatózy však nastávajú aj po

kontakty s rostlinami při ich pestování, zbere a spracovaní. Najčastejšie fotosenzibilizujúce látky prírodného pôvodu sú dechty, furanokumaríny, antrachinóny, terpeny, fenypropány, fenoly a fenolové kyseliny, chinóny, saponíny a ďalšie.

Furanokumaríny obsahujú najmä rastliny *Ruta graveolens* (ruta voňavá), *Achillea millefolium* (rebríček obyčajný), *Pastinaca sativa* (paštrnák pravý), *Archangelica officinalis* (archangelika lekárska), *Levisticum officinale* (ligurček lekársky), *Ammi majus* (parasca väčšia), *Apium graveolens* (zeler voňavý) – majú fotosenzibilizujúce a fototoxické vlastnosti a pôsobením slnečnej energie môžu vyvolať fotodermatózy, ktoré sú sprevádzané až tvorbou pluzgierov. Polosyntetické deriváty prírodných furanokumarínov (metoxypsoralény) sa používajú ako fotosenzibilizátory pri terapii psoriázy a vitiliga spolu s UV-A žiarením dlhej vlnovej dĺžky. Terapia sa nazýva fotochemoterapia alebo PUVA terapia.

Jednou z najznámejších fotosenzibilizujúcich rastlín s obsahom antrachinónov je ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*). Vňať ľubovníka a jeho extrakty sa používajú ako antidepresívum. Fotodynamický účinok má jedna z hlavných obsahových látok hypericín a jeho derivát pseudohypericín. Fototoxická reakcia (hypericizmus) je známa najmä u dobytky spásajúceho čerstvú rastlinu. U ľudí sa občas vyskytuje pri zbere rastliny v prírode. Pri vnútornom užívaní vo forme čajoviny alebo extraktov je výskyt fotosenzibilizácie pomerne zriedkavý.

Fenylheptatriín je fototoxická zlúčenina z *Dahlia* spp. (georgína). Fotodermatitídu pri kontakte s *Tagetes* spp. (aksamietnica) spôsobuje tertiofén.

Profylaxia sa zameriava na zlepšenie poznatkov a ich uvádzanie na príbalovej informácii daného liečiva, užívanie liečiv s krátkym polčasom rozpadu hlavne večer, čo možno najnižšie dávkovanie liečiva, obmedzenie pobytu na slnku medzi 11. a 15. hod., vyhýbanie sa používaniu solárií, používanie ochranných prostriedkov s vysokým stupňom ochrany pred UV-A žiarením.

Pri výskyte pluzgierov na veľkej ploche si fototoxická reakcia vyžaduje terapiu ako pri popáleninách 2. stupňa. V akútnom štádiu by obvyčajne mala nasledovať liečba lokálnymi glukokortikoidmi (ak je potreba aj antiseptikami), aby sa predišlo hyper- a hypopigmentácii.

Práca vznikla s podporou grantov APVV-51-017905 a VEGA 2/0090/08.

## ALERGENY PŘÍRODNÍHO PŮVODU V KOSMETICKÝCH VÝROBCÍCH

TŮMOVÁ L.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakognozie  
e-mail: tumova@faf.cuni.cz

Přírodní látky, se kterými se denně dostáváme do kontaktu, jsou pro celou populaci potenciálními alergeny. S přírodními alergeny se lze setkat přímým kontaktem, inhalační cestou či nevědomým přímým kontaktem –

aplikací kosmetických výrobků. Nejčastějším projevem kontaktních alergií jsou kontaktní záněty kůže (kontaktní dermatitidy). Celá řada kosmetických a hygienických výrobků obsahuje extrakty z léčivých rostlin, jejichž obsahové látky mohou alergizovat. V čeledi *Asteraceae* se jedná o rostliny obsahující seskviterpenické laktony, u ostatních čeledí to jsou složky silic, benzo- a naftochinony.

Přípravky s obsahem propolisu obsahují celou škálu potenciálně alergenních látek, z nichž nejvýznamnější je dimethylalylester kyseliny kávové.

Alergenně působí i mnoho vonných látek, které jsou součástí parfémů, kosmetických a hygienických přípravků. Jedná se zejména o složky silic, a to skořicový alkohol, kyselinu skořicovou, eugenol, isoeugenol, hydroxycitronelal, kyselinu  $\alpha$ -amylskořicovou, geraniol a „oak moss absolute“.

R-(+)-limonen, který je součástí silice citrusových plodů, je jedna z nejčastěji užívaných vonných látek v technických výrobcích i parfémtech. Během manipulace a skladování tvoří alergenní oxidační produkty.

V kosmetickém průmyslu je často využíván šelak (pryskyřičný sekret samičích jedinců hmyzu *Laccifer lacca*), který je součástí rtěnek, řasenek či laků na vlasy. Byly zaznamenány kontaktní záněty rtů ze šelaku obsaženého v přípravcích péče o rty a ve rtěnkách a alergická kontaktní dermatitida očních víček.

Objevily se i alergie na kalafunu obsažené ve rtěnce a po použití depilačního krému. Za alergenní působení kalafuny jsou odpovědné oxidační produkty kyseliny abietové a dehydroabietové.

Tato práce byla podpořena Výzkumným záměrem MSM 0021620822.

## KONOPI – NOVODOBÝ LÉK S TISÍCILETOU HISTORIÍ

PEČ J.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakognozie  
e-mail: jaroslav.pec@fnol.cz

Konopí seté (*Cannabis sativa* L.) z čeledi *Cannabaceae* je rostlinou známou lidské civilizaci tisíciletí. Její využití je i v dnešní době zajímavé vzhledem k produkci vláken a semen. Vlákna jsou využívána v textilním nebo automobilovém průmyslu či pro výrobu papíru, kdežto semena jsou zajímavým zdrojem  $\omega$ -3 a  $\omega$ -6 nenasycených mastných kyselin s využitím v potravinářství nebo kosmetice. Pro tyto účely jsou šlechtěny chemovariety s minimálním obsahem psychoaktivních kanabinoidů, především  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolu. Největší pozornost však přitahují právě unikátní rostlinné metabolity, kanabinoidy, díky svým účinkům na lidský organizmus. Díky těmto obsahovým látkám byl objeven endokanabinoidní systém, jehož ovlivnění představuje významný potenciál v terapii řady onemocnění. Součástími endokanabinoidního systému jsou doposud identifikované dva typy kanabinoidních receptorů (CB1 a CB2), tělu vlastní endoka-

nabinoidy (deriváty kyseliny arachidonové) a enzymový aparát jejich tvorby a degradace. Díky heterogennímu rozmístění CB1 receptorů v CNS můžeme pozorovat účinky na vnímání, paměť, motorické funkce, emoce, stres nebo vnímání bolesti. Dále jsou CB1 rozmístěny i v gastrointestinálním, kardiovaskulárním nebo reprodukčním systému. CB2 receptory jsou zastoupeny zejména na buňkách imunitního systému, ale také v CNS. Endokannabinoidní systém je propojen s neurotransmitery acetylcholinem, noradrenalinem, GABA, dopaminem, glutamátem či serotoninem, přičemž aktivita kanabinoidních receptorů je regulována retrogradně.

Konopná droga *Cannabis flos* se pro farmaceutické účely získává z neoplozených květenství samičí rostliny. Bedrokan, Bedrobinol a Bediol jsou chemovariety indikované v Holandsku pro léčbu nauzey a zvracení, u chronické bolesti nebo v případě paliativní léčby rakoviny a AIDS. Jako aplikační lékové formy jsou využívány odvar ze sušené drogy a inhalace s použitím vaporizéru. Sativex<sup>®</sup> je představitelem registrovaného léčiva pro úlevu od neuropatické bolesti způsobené roztroušenou sklerózou. Jedná se o standardizovaný rostlinný extrakt aplikovaný orálně, což představuje výhodnou lékovou formu z hlediska vstřebávání a kontroly účinku pacientem. Marinol<sup>®</sup> a Cesamet<sup>™</sup> jsou zástupci perorálně aplikova-

ných léčiv indikovaných k tlumení nauzey a zvracení v souvislosti s chemoterapií u onkologicky nemocných. V endokannabinoidním systému byl objeven významný fyziologický regulátor energetického metabolismu, na čemž je založen například vývoj léčiv pro léčbu obezity. Doposud nejvíce testovaným zástupcem byl antagonist CB1 receptorů rimonabant (Acomplia<sup>®</sup>).

V souvislosti s užíváním konopí vzniká riziko nežádoucích účinků především na CNS a dále na respirační a kardiovaskulární systém. Významné je riziko rozvoje případně zhoršení stavu psychiatrických poruch, jako jsou schizofrenie, psychózy nebo deprese. Nevhodné je řízení motorových vozidel a obsluhy strojů pod vlivem konopí (kanabinoidů) a také vzniká nebezpečí rozvoje závislosti. Jsou pozorovány jak farmakodynamické interakce s některými skupinami léčiv, tak také interakce farmakokinetické, vzhledem k metabolismu kanabinoidů cytochromovým systémem P450 (2C9, 2C19, 3A4).

Obsahové látky této pozoruhodné rostliny ukrývají desítky dalších biologicky aktivních sloučenin zahrnujících flavonoidy, lignany, dihydrostilbenoidy nebo látky terpenového metabolismu.

Tato práce byla podpořena Výzkumným záměrem MSM 0021620822.