

# Interakcije biljnih s konvencionalnim lijekovima

KUI – 14/2011  
Prispjelo 18. lipnja 2010.  
Prihvaćeno 19. studenog 2010.

J. Cvek,\* A. Balažin i S. Tomić

Agencija za lijekove i medicinske proizvode,  
Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Biljni lijekovi se tradicionalno smatraju prirodnim i stoga sigurnim proizvodima, no porastom njihove potrošnje povećava se rizik od mogućih interakcija s drugim skupinama lijekova, a posljedice time i od nastanka nuspojava. Nuspojave biljnih lijekova također mogu biti posljedica prirodne toksičnosti biljke, biološkog ili kemijskog onečišćenja biljne sirovine, zamjene sa štetnim biljnim vrstama zbog pogreške pri botaničkom raspoznavanju ili namjernog patvorenja jeftinijim sirovinama te krivotvorenja dodatkom nedeklariranih sintetskih farmakološki aktivnih tvari. Za mnoge neželjene interakcije koje su zabilježene kod istodobne primjene biljnih i konvencionalnih lijekova mehanizmi nastanka nisu dovoljno istraženi niti je sa sigurnošću poznato njihovo kliničko značenje.

Neke od poznatijih interakcija, ponajprije one u kojima biljni lijekovi induciraju jetrene enzime sustava CYP odgovornog za metabolizam većine lijekova, mogu imati ozbiljne kliničke posljedice. Primjerice, takva interakcija gospine trave s imunosupresivima može dovesti do smanjenja razine imunosupresiva i odbacivanja presađenog organa. Za mnoge popularne biljne lijekove, kao što je ginko, moguće interakcije očekuju se na temelju opisanih kliničkih slučajeva. Primjerice, temeljem takvih podataka ne preporučuje se istodobno uzimanje ginka s lijekovima koji utječu na zgrušavanje krvi (npr. acetilsalicilna kiselina, varfarin) zbog rizika od krvarenja. Za manji broj biljnih lijekova poznati su aktivni principi i njihovi mehanizmi djelovanja, temeljem čega se mogu predvidjeti interakcije s drugim lijekovima. Primjerice, hidroksiantracenski derivati sene, osim ostalog, potiču izlučivanje elektrolita te stoga mogu pojačati toksične učinke srčanih glikozida, antiaritmika i lijekova koji uzrokuju hipokalijemiju (npr. diuretici koji ne štede kalij).

U današnjim uvjetima sve veće potrošnje biljnih proizvoda, nužno je povećati svjesnost i znanje o poznatim interakcijama biljnih i konvencionalnih lijekova kako bi se smanjio rizik od nuspojava. Dodatno je važno svaku sumnju na nuspojavu biljnog lijeka, uključujući i interakcije i nedjelotvornost, prijaviti nadležnom tijelu, te na taj način pridonijeti boljem razumijevanju djelotvornosti i sigurnosnog profila pojedinog biljnog lijeka.

Ključne riječi: *Interakcije lijekova, biljni lijekovi, nuspojave, gospina trava*

## Uvod

Od posljednjeg desetljeća prošlog stoljeća, usporedo s popularnošću prirodnog načina liječenja i svijesću o važnosti održavanja zdravlja, u razvijenom je svijetu u porastu primjena biljnih lijekova pri samoliječenju i prevenciji bolesti.<sup>1</sup>

S raširenom primjenom biljnih lijekova sigurnost je njihove primjene postala od iznimne važnosti za javno zdravstvo. Unatoč uvriježenom mišljenju da "prirodno" podrazumijeva "sigurno", primjena biljnog kao i svakog lijeka nosi određeni rizik.<sup>2,3</sup> Sigurnost primjene biljnih lijekova ponajprije je uvjetovana kakvoćom biljne sirovine, koja ovisi o različitim čimbenicima, poput okoliša onečišćenog opasnim tvarima.<sup>4</sup> No štetni učinci biljnih lijekova često su posljedica njihove nepropisne primjene, uključujući i istodobno uzimanje s drugim skupinama lijekova. Primjerice, u jednom su istraživanju zabilježene neželjene interakcije kod čak 40 % pacijenata koji su uz konvencionalnu terapiju

uzimali biljne proizvode.<sup>5</sup> Ukupno gledajući, interakcije biljnih s drugim lijekovima rjeđe su i manje ozbiljne od međusobnih interakcija sintetskih lijekova. To je svakako posljedica slabijeg farmakološkog djelovanja biljnih lijekova u odnosu na potentne konvencionalne lijekove, no isto tako i odraz neprepoznavanja interakcija od strane zdravstvenih djelatnika, nedovoljnog izvještavanja o prepoznatim interakcijama kao i manjka općeg znanstvenog interesa za ovu tematiku.<sup>6</sup> Kako biljni lijek čini složena smjesa fitokemijskih sastojaka u polaznoj biljnoj sirovini, za mnoge od njih nisu razjašnjeni mehanizmi interferiranja s drugim lijekovima. Osim toga, praćenje nuspojava biljnih lijekova (štetnih događaja za koje postoji i najmanja sumnja da su povezani s uzimanjem lijeka) otežano je i zbog neinformiranosti liječnika od strane pacijenta o upotrebi različitih biljnih proizvoda uz propisanu konvencionalnu terapiju.

Tumačenje znanstvene i popularne literature o kliničkim učincima biljnih lijekova nije jednostavno, te treba imati na umu da nedostatak pouzdanih kliničkih podataka o biljnom lijeku istodobno ne isključuje njegovu djelotvornost. Jednako je tako i s mogućim interakcijama koje se u primjeni

\* Autor za dopisivanje: dr. sc. Josipa Cvek, mr. pharm.,  
e-pošta: josipa.cvek@halmel.hr

pojavljuju, ali su rijetke od njih doista valjano ispitane u kliničkim uvjetima. U okviru ovog rada, interakcija lijekova označava neželjenu promjenu učinka jednog lijeka (pojačanje ili smanjenje djelovanja) ako se prije ili istodobno primijeni drugi lijek, što kao posljedicu ima nastanak nuspojava. Većina saznanja o interakcijama biljnih i konvencionalnih lijekova temelji se na prikazima slučajeva koji su klinički primjenjivi, ali nedovoljno opisani za sigurno utvrđivanje uzročno-posljedične povezanosti. S druge strane, rezultati toksikoloških studija provedenih na životinjama ili *in vitro* objektivne su prirode i kao takvi mogu upućivati na povezanost, no često nisu klinički primjenjivi.<sup>6</sup> Ukoliko postoje, podatci o interakcijama biljnih s drugim lijekovima obvezatno se navode u uputi za pacijenta budući da je većina biljnih lijekova odobrena za primjenu bez liječničkog nadzora.

U ovom će radu biti prikazani poznati podatci o interakcijama nekoliko popularnih biljnih lijekova koji sadrže pripravke sljedećih biljnih vrsta: *Hypericum perforatum* L. (gospina trava), *Ginkgo biloba* L. (ginko), *Cassia senna* L. i *Cassia angustifolia* Vahl (aleksandrijska i tinevelška sena, *Senna alexandrina* Mill.), *Rhamnus frangula* L. (krkavina), *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (medvjетка) i *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. (cimicifuga, *Actaea racemosa* (Nutt.) L.). Navedeni se lijekovi nalaze u prometu i u Republici Hrvatskoj.

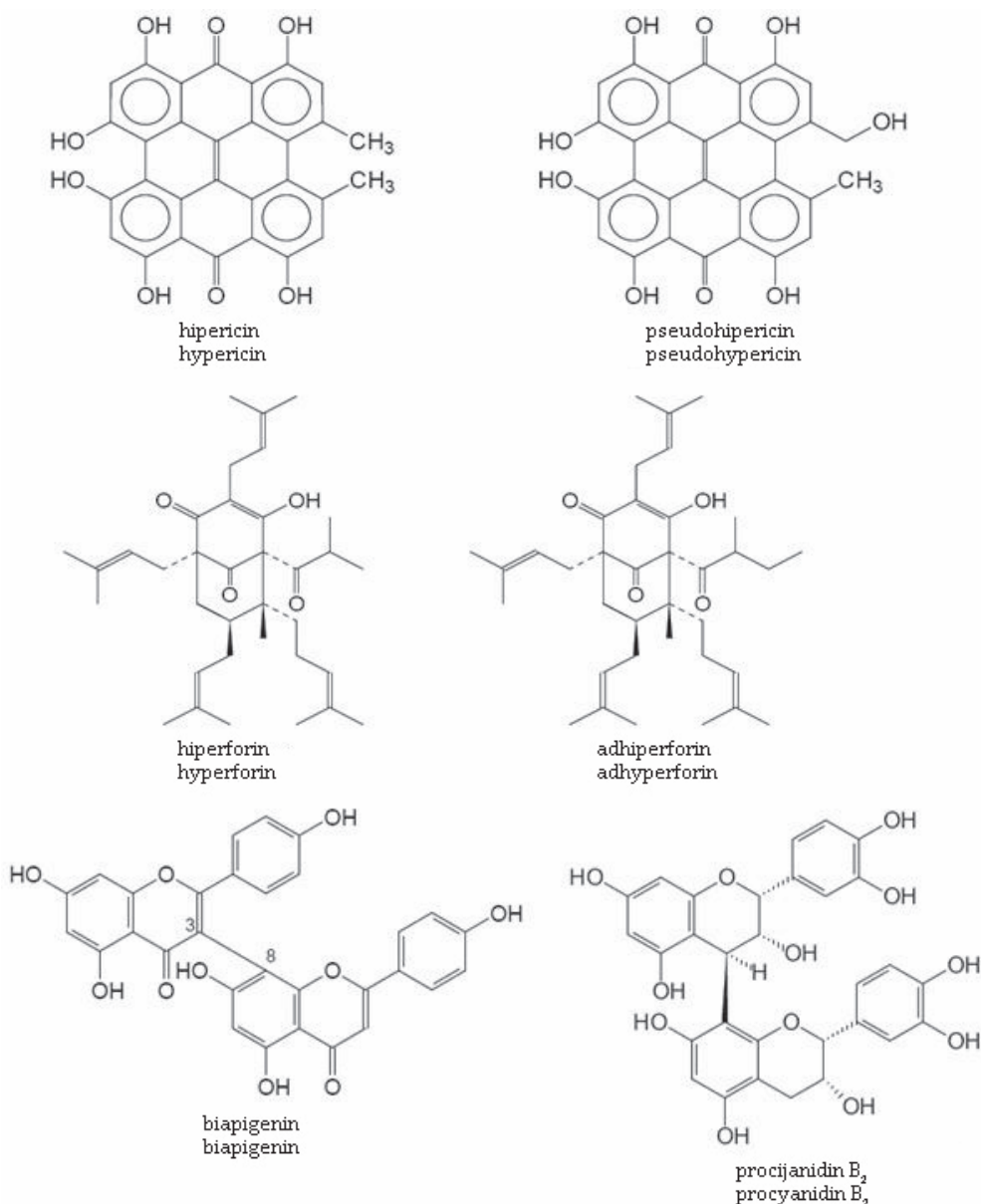
## Zeleni gospine trave (Hyperici herba)

Kontroliranim kliničkim studijama dokazana je djelotvornost suhog ekstrakta zeleni gospine trave (ekstrakcijska otapala etanol ili metanol,  $\rho = 50 - 80\%$ ; omjeri droge prema nativnom ekstraktu (3 – 7) : 1, (3 – 6) : 1 ili (2,5 – 8) : 1) pri liječenju blagih do umjerenih depresivnih epizoda te kratkotrajnom liječenju simptoma blagih depresivnih poremećaja. Biljni čaj i drugi pripravci, većinom tekući ekstrakti i tinkture, tradicijski se primjenjuju u narodnoj medicini za olakšavanje simptoma povremene psihičke iscrpljenosti i blaži probavnih smetnji te izvana za cijeljenje manjih rana. Glavni sastojci zeleni gospine trave su floriglucinski derivati (hiperforin, adhiperforin), naftodiantroni (hipericin, pseudohipericin), flavonoidi, uključujući biflavone (biapigenin, amentoflavon) i procijanidine (slika 1).<sup>7</sup> Iako se cijeli ekstrakt smatra djelatnom tvari, Europska farmakopeja opisuje postupke određivanja udjela pojedinih sastojaka (markera) uz propisane granice:  $w = 0,10 - 0,30\%$  ukupnih hipericina izraženo kao hipericin, najmanje  $w = 6,0\%$  flavonoida izraženo kao rutin i najviše  $w = 6,0\%$  hiperforina, izračunano u odnosu na osušeni ekstrakt.<sup>8</sup> Udjel tih markera potrebno je deklarirati u uputi za pacijenta i u tekstu označavanja spremnika biljnog lijeka. Od bioloških čimbenika depresija se pripisuje smanjenoj raspoloživosti neurotransmitera serotonina (5-HT), noradrenalina ili dopamina u središnjem živčanom sustavu. Stoga antidepresivi povećavaju razinu tih signalnih molekula, primjerice inhibirajući njihovu enzimsku razgradnju u sinaptičkoj pukotini ili ponovnu pohranu u presinaptičku živčanu stanicu. Brojna farmakološka istraživanja upućuju na slična farmakološka svojstva suhog ekstrakta gospine trave i sintetskih antidepresiva. Prikazani mehanizmi djelovanja uključuju inhibiciju ponovne pohrane serotonina, noradrenalina i dopamina, porast broja 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergičkih receptora u

postsinaptičkoj membrani neurona te povećani afinitet vezanja za GABA-ergičke receptore. Najveća dnevna doza vodeno-metanolnog suhog ekstrakta je 1800 mg, a vodeno-etanolnog suhog ekstrakta 1200 mg. U nedostatku podataka primjena se ne preporučuje u trudnica, dojilja i osoba mladih od 18 godina. Ako nakon četiri tjedna primjene izostane terapijski odgovor, potrebno je savjetovati se s liječnikom. Tijekom liječenja potrebno je izbjegavati intenzivno izlaganje Sunčevu svjetlu ili UV-zračenju zbog moguće reakcije preosjetljivosti (crvenilo kože sa svrbežom) uzrokovane sastojkom hipericinom.<sup>7</sup> Gospina trava može uzrokovati farmakokinetičke i farmakodinamske interakcije (tablica 1). Hiperforin je sastojak odgovoran za farmakokinetičke interakcije putem indukcije metaboličkih enzima porodice citokrom P450 (CYP), ponajviše CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C19 te indukcije ekspresije membranskog P-glikoproteina, odgovornog za transport lijekova kroz crijevni epitel. Posljedica je ubrzana eliminacija ili smanjena apsorpcija drugih lijekova, a time i njihova smanjena terapijska koncentracija u plazmi. Stoga je kontraindicirana primjena gospine trave s imunosupresivima (ciklosporin, takrolimus), antivirusima – inhibitorima HIV-proteaze (aprenavir, indinavir), citostaticima (irinotekan, imatinib) i varfarinom (antikoagulans), dok je kod istodobne primjene s ostalim lijekovima, supstratima CYP-izoenzima ili P-glikoproteina (npr. oralni kontraceptivi, amitriptilin, teofilin, feksofenadin, benzodiazepin, metadon, simvastatin, digoksin, finasterid), potreban liječnički nadzor. Farmakodinamske interakcije pojavljuju se kod istodobne primjene gospine trave s antidepresivima iz skupine inhibitora ponovne pohrane serotonina (npr. sertralin, paroksetin, nefazodon) te s agonistima serotoninskih receptora (anksiolitik buspiron, antimigrnenici iz skupine triptana). Zabilježeno je i stanje zvano serotoninski sindrom, zbog previsoke razine serotonina u središnjem živčanom sustavu, koje može ugroziti život. Pretjerana aktivnost serotonina uzrokuje simptome kognitivne (nemir, hipomanija, halucinacije, glavobolja, koma), autonomne (ubrzani srčani ritam, brze promjene krvnog tlaka, povišena tjelesna temperatura, mučnina, proljev) i somatske prirode (nevoljni trzaji mišića, gubitak koordinacije, pojačani refleksi). Pacijente koji uzimaju spomenutu kombinaciju liječnik mora pomno pratiti i procijeniti mogući rizik u odnosu na očekivanu korist. Kao mjera opreza savjetuje se prekinuti uzimanje pripravaka gospine trave najmanje tjedan dana prije planiranog kirurškog zahvata zbog moguće interakcije s anestheticima.<sup>5</sup>

## Ginkov list (Ginkgo folium)

Pripravci ginkova lista na tržištu se nalaze kao gotovi lijekovi u oblicima, najčešće izrađeni iz suhog ekstrakta u udjelima od  $w = 22 - 27\%$  flavonskih glikozida i  $w = 5 - 7\%$  terpeničkih laktona uključujući  $w = 2,8 - 3,4\%$  ginkolida (slika 2) te  $w = 2,6 - 3,2\%$  bilobalida. Uz standardizirani sastav aktivnih markera, poželjno je da ginkov ekstrakt ne sadrži više od  $w = 5$  ppm udjela ginkolnih kiselina (slika 3) zbog njihovog alergeno i drugih mogućih toksičnih svojstava.<sup>10</sup> Pripravci ginka primjenjuju se za simptomatsko liječenje sindroma blage do umjerene demencije, poremećaja moždane cirkulacije, vrtoglavice, tinitusa (šuma u ušima) i periferne vaskularne bolesti, odnosno intermitentne klaudikacije (povremenog osjećaja slabosti, boli i pečenja u nogama tijekom hodanja zbog smanjenog protoka krvi kroz



Slika 1 – Strukture glavnih aktivnih sastojaka zelene gospine trave  
 Fig. 1 – Structures of the main constituents of *Hyperici herba*

sužene arterije). Dodatna je indikacija poboljšanje pamćenja i koncentracije. Preporučena dnevna doza za odrasle je 120 – 240 mg standardiziranog ekstrakta, podijeljena u 2 – 3 uzimanja. Iako nema vremenskog ograničenja primjene, nakon 12 tjedana potrebno je savjetovati se s liječnikom o ishodu terapije koja se u slučaju pozitivnog odgovora može nastaviti. Zbog ograničenih podataka o neškodljivosti ne preporučuje se primjena kod djece, trudnica i dojilja.<sup>11</sup> Aktivni markeri, osim kao vazodilatatori, djeluju antitrombotično i antagonisti su receptora za učinak aktivacije trombocita. Premda u kontroliranim kliničkim studijama nisu dokazane, temeljem pojedinih prikaza slučajeva ne mogu se izuzeti moguće interakcije ginka s antitromboticima ili antikoagulantima. Osobito teški štetni događaji zabilježeni su kod istodobne primjene s acetilsalicilnom kiselinom (spontana hifema), varfarinom (intracerebralno krvarenje) i ibuprofenom (nesvjesno stanje s masivnim krvarenjem u moždano tkivo uz smrtni ishod).<sup>5</sup>

### Senin list/plod (*Sennae folium/fructus*), krkavinina kora (*Frangulae cortex*)

Biljne droge i pripravci sene i krkavine poznati su biljni lijekovi za kratkotrajno liječenje povremene konstipacije. Sastojci za koje se zna da su odgovorni za terapijsko djelovanje su hidroksoantracenski derivati, odnosno senozidi u seni i frangulini u krkavini. Hidroksoantracenski glikozidi ne razgrađuju se djelovanjem probavnih enzima, već nepromijenjeni dolaze u debelo crijevo, gdje se posredstvom bakterijskih enzima metaboliziraju do aktivnih antrona (slika 4). Opisana su dva mehanizma njihova djelovanja: stimulacija motiliteta debelog crijeva, čime se ubrzava pražnjenje (i); inhibicija apsorpcije te stimulacija sekrecije vode i elektrolita u lumen, posljedica čega je nakupljanje tekućine i elektrolita u debelom crijevu (ii). Laksativno djelovanje nastupa 8 – 12 sati nakon primjene. Propisana doza lijeka uzeta jednom dnevno (navečer) mora biti ekvivalentna količini od 15

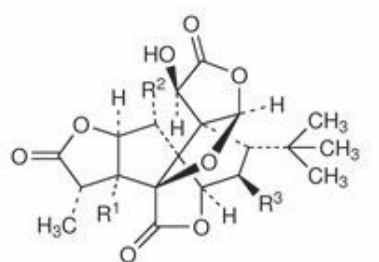
Tablica 1 – Neke od dokazanih interakcija gospine trave s konvencionalnim lijekovima<sup>6,9</sup>

Table 1 – Some of the reported interactions of *St. John's wort* with conventional drugs<sup>6,9</sup>

Lijek Drug	Učinak interakcije Effect on drug or patient
statini statins	smanjenje serumske razine reduced serum levels
varfarin warfarin	smanjenje antikoagulantnog učinka decreased anticoagulant effect
digoksin digoxin	smanjenje serumske razine decreased serum level
hipoglikemici antidiabetes agents	pojačan hipoglikemijski učinak increased hypoglycemic effect
antidepresivi (inhibitori ponovne pohrane serotonina) SSRI antidepressants	blagi serotoniniski sindrom mild serotonin syndrome
ciklosporin cyclosporin	smanjenje razine (odbacivanje presađenog organa)* decreased serum levels (transplant rejections)*
oralni kontraceptivi oral contraceptives	smanjenje učinka decreased effect
indinavir	smanjenje razine (neučinkovitost antivirusnog liječenja HIV-pozitivnih pacijenata)
indinavir	decreased serum level (treatment failure in HIV patients)

\* U jednoj studiji u pacijenata nakon presađivanja organa uzimanje gospine trave uzrokovalo je gotovo 50 %-tno smanjenje razine ciklosporina

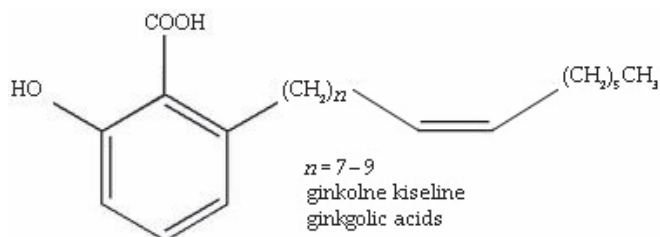
\* In one clinical study of organ transplant patients, *St. John's wort* caused almost a 50 % decrease in the concentration of cyclosporine



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
ginkolid A ginkgolide A	OH	H	H
ginkolid B ginkgolide B	OH	OH	H
ginkolid C ginkgolide C	OH	OH	OH

Slika 2 – Diterpentilaktoni naziva ginkolidi su među terapijski važnim sastojcima ginkova lista

Fig. 2 – Diterpene trilactones called ginkgolides are one of the active constituents of *Ginkgo* leaf



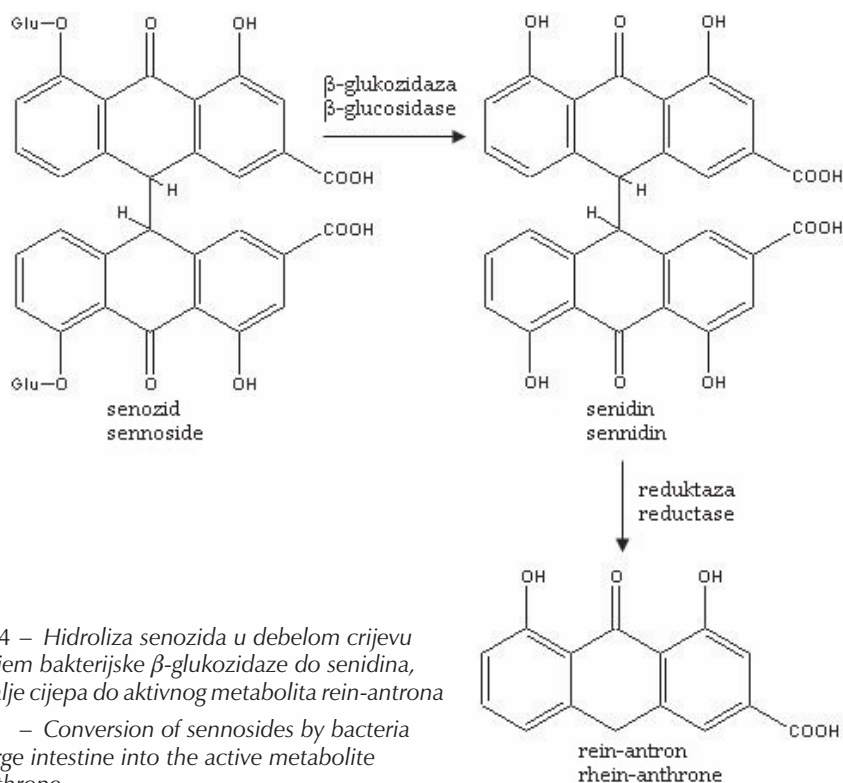
Slika 3 – Ginkolne kiseline, dugolančane alkilfenolne kiseline iz ginkova lista, snažni su alergeni čiji se maseni udjel postupkom pripreme ekstrakta može ograničiti u skladu sa zahtjevom Europske farmakopeje<sup>13</sup> na najviše 5  $\mu\text{g g}^{-1}$

Fig. 3 – Long-chain alkylphenolic acids, ginkgolic acids, which mass fraction in standardized ginkgo extract can be limited according to European Pharmacopoeia<sup>13</sup> requirement to no more than 5  $\mu\text{g g}^{-1}$

do 30 mg hidroksiantracenskih derivata. Lijek je dovoljno uzeti 2 – 3 puta tjedno, a najdulje tijekom 14 dana zbog mogućeg oštećenja normalne funkcije crijeva ("lijenost" crijeva koja dovodi do "laksativne" ovisnosti). Općenito je pravilo da se prije posezanja za laksativima pokuša promijeniti životne navike, što uključuje više fizičke aktivnosti, veći unos vlakana hranom i pijeње dovoljne količine vode. U nedostatku podataka o neškodljivosti, primjena biljnih laksativa tijekom trudnoće, dojenja i kod djece mlađe od 12 godina nije preporučljiva. Primjena je kontraindicirana kod crijevne opstrukcije i stenozе, atonije, apendicitisa, upalnih bolesti debelog crijeva (ulcerozni kolitis, Chronova bolest), abdominalne boli nepoznatog uzroka i dehidracije. Dugotrajna primjena ili zloraba (primjerice radi mršavljenja) hidroksiantracenskih biljnih lijekova može uzrokovati hipokalijemiju. Hipokalijemija i povećani gubitak kalija mogu pojačati djelovanje srčanih glikozida te interferirati s djelovanjem antiaritmika i lijekova koji izazivaju produženje QT-intervala EKG-vala srčanog otkucaja. Kod istodobne primjene s lijekovima koji potiču izlučivanje kalija (diuretici, kortikosteroidi i sladićev korijen) mogu nastati poremećaji povezani s narušenom ravnotežom elektrolita. Iako kalij-štedeći diuretici, za razliku od tiazidnih diuretika i diuretika Henleove petlje, ne uzrokuju hipokalijemiju, u uputi za pacijenta se iz sigurnosnih razloga navodi upozorenje za sve vrste diuretika. U liječničkoj je nadležnosti odluka je li istodobne primjena biljnog lijeka i propisanog diuretika opravdana s obzirom na opisane mehanizme interakcija s hidroksiantracenskim biljnim lijekovima.<sup>13,14</sup>

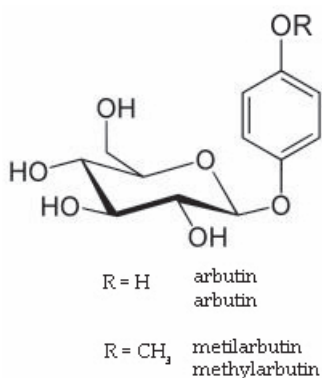
## Medvjetkin list (*Uvae ursi folium*)

Glavni sastojci medvjetkina lista su arbutin ( $w = 5 - 15\%$ ) i metilarbutin (do  $w = 4\%$ ), odnosno glukozidi hidrokinona (slika 5). Ostali sastojci uključuju trjeslovine (galotanini), flavonoide (glikozidi kvercetina, kemferola i miricetina) i terpenoide (ursolna kiselina, uvaol). Biljna droga za pripremu vodenog macerata i lječkiviti oblici sa suhim ekstraktom doziraju se u količini koja odgovara 400 – 800 mg arbutina dnevno, podijeljeno u dvije do tri doze. Pripravci medvjetke primjenjuju se za liječenje jednostavnijih infekcija donjih mokraćnih puteva (primjerice cistitisa), kada antibiotska terapija nije nužna, do najdulje dva tjedna. Ako se



Slika 4 – Hidroliza senozida u debelom crijevu djelovanjem bakterijske  $\beta$ -glukozidaze do sennidina, koji se dalje cijepa do aktivnog metabolita rein-antrona  
 Fig. 4 – Conversion of sennosides by bacteria of the large intestine into the active metabolite rhein-anthrone

simptomi pogoršaju, potrebno je savjetovati se s liječnikom. Primjena je kontraindicirana u trudnica, dojilja, djece mlađe od 12 godina i pacijenata s bolestima bubrega. Uroantiseptičko djelovanje pripisuje se fenolnim metabolitima arbutina. Farmakološkim studijama na zdravim dobrovoljcima antibakterijski učinak arbutina i biljnog čaja od medvjetskina lista zabilježen je u mokraći čija je pH vrijednost 8, dok je isti izostao pri pH = 6. Stoga zakiseljavanje urina drugim istodobno uzetim pripravcima (preparati ploda brusnice, visoke doze vitamina C) ili hranom (pretjerane količine agruma, octa, gaziranih slatkih napitaka) može smanjiti djelotvornost ovog biljnog lijeka. Zbog postojećih tanina, medvjетка može pridonijeti iritaciji sluznice želuca pri istodobnoj primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova.<sup>15</sup>



Slika 5 – Arbutin ( $\beta$ -O-glukozid hidrokinona) i metilarbutin ( $\beta$ -O-glukozid metilhidrokinona)  
 Fig. 4 – Arbutin ( $\beta$ -O-glucoside of hydroquinone) and methylarbutin ( $\beta$ -O-glucoside of methylhydroquinone)

### Podanak i korijen cimicifuge (Cimicifugae rhizoma)

Cimicifuga je biljka iz porodice žabnjaka (Ranunculaceae), čije je prirodno stanište istočno područje Sjeverne Amerike. Podanak cimicifuge s pripadajućim korijenom od davnina su upotrebljavali Indijanci kao narodni lijek kod zmijskog ugriza, reumatskih, bubrežnih, porođajnih i raznih drugih tegoba. Ekstrakt biljne droge sadrži tri glavne skupine kemijskih spojeva: triterpene cikloartenalnog tipa (aktein, cimicifugozid, cimircacemozidi), fenole (npr. fenolne kiseline) i flavonoide (izoflavon formononetin). Kliničke farmakološke studije ukazuju da primjena proizvoda s etanolnim i izopropanolnim suhim ekstraktom cimicifuge može ublažiti manje neurovegetativne tegobe menopauze kao što su navale vrućine i znojenje. Zbog proturječnih rezultata provedenih studija, nije moguće zaključiti iskazuje li cimicifuga estrogene mehanizam djelovanja (vezanjem na estrogene receptore), niti su poznati sastojci odgovorni za opisano djelovanje. Dnevna doza ekstrakta mora odgovarati količini od 40 mg biljne droge, a preporučeno vrijeme primjene je do najdulje tri mjeseca. Primjena je kontraindicirana kod trudnica, dojilja i pacijenata s tumorima ovisnim o estrogenu (npr. karcinom dojke ili maternice). Ne preporučuje se istodobna primjena s hormonskom nadomjesnom terapijom bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. U slučaju vaginalnog krvarenja, pojave nejasnih ili novonastalih tegoba te znakova oštećenja jetre (umor, gubitak apetita, žutilo kože i očiju, snažni bolovi u epigastriju s mučninom i povraćanjem, tamna mokraća) terapiju cimicifugom je potrebno prekinuti i javiti se liječniku. Klinički izražene interakcije nisu uočene, dok je zabilježen slučaj akutnog porasta jetrenih enzima kod istodobne primjene s atorvastatinom.<sup>16</sup>

## Zaključak

Primjena biljnih lijekova, kao prvog odabira u liječenju blažih medicinskih stanja, u stalnom je porastu, a posljedično tome u porastu je i njihovo istodobno uzimanje s konvencionalnim lijekovima. Većinu medicinske i popularne literature o biljnim lijekovima teško je protumačiti jer nedostaju rezultati visokokvalitetnih kliničkih ispitivanja, pregledni članci i metaanalize, koje bi potkrijepile tvrdnje o njihovoj sigurnosti i djelotvornosti, kao i o interakcijama u koje stupaju.

Iz danog je prikaza vidljivo da postoji opravdana opasnost od neželjenih interakcija između biljne i konvencionalne terapije, od kojih pojedine mogu biti od kliničke važnosti, s negativnim utjecajem na zdravlje pacijenta. Stoga je nužno osvijestiti javnost o ovoj problematici, a podatke o mogućim opasnostima uključiti u programe obrazovanja i trajne edukacije zdravstvenih djelatnika. Time će pitanje o uzimanju biljnih lijekova postati sastavni dio komunikacije između zdravstvenog djelatnika i pacijenta, a rizici od štetnih interakcija svest će se na minimum. Pacijenti bi se prije samostalnog uzimanja prirodnog proizvoda trebali obratiti liječniku te zahtijevati mišljenje o opravdanosti i opasnosti uzimanja biljnog lijeka u okviru njihove trenutne terapije i individualnog zdravstvenog stanja. Ljekarnici bi trebali savjetovati pacijente koji uzimaju lijekove uske terapijske širine da istodobno ne uzimaju biljne proizvode, jer u tim uvjetima postoji veliki rizik od nastanka interakcija i posljednjih nuspojava, uključujući i nedjelotvornost propisane terapije. Liječnici bi trebali rutinski provjeravati uzima li pacijent kakav prirodni proizvod, osobito kada propisuju lijekove čije su interakcije s biljnim lijekovima dobro opisane. U slučaju da podatci o nekom biljnom proizvodu nisu poznati ili nisu dostupni, iz sigurnosnih razloga valja se pridržavati općenitih preporuka, prema kojima se biljni lijek uzima u razmaku ne manjem od dva sata od primjene konvencionalnog lijeka te se prekida s uzimanjem svih biljnih proizvoda najmanje sedam dana prije planiranog operativnog zahvata. Poznato je da su pojedine skupine pacijenata posebno osjetljive na sve vrste interakcija, uključujući i interakcije biljnih i konvencionalnih lijekova. To su pacijenti starije životne dobi, kritično bolesni pacijenti i pacijenti s poremećajem rada jetara ili bubrega, kod kojih istodobno davanje svih vrsta lijekova treba svesti na najmanju moguću mjeru. Dodatno, rutinskim prijavljivanjem nuspojava na biljne lijekove, uključujući bilo koji neželjeni učinak, interakciju ili neučinkovitost, povećava se sveukupno znanje o djelotvornosti i sigurnosti primjene ove široko primjenjivane skupine lijekova. Prijavlivanje nuspojava zakonska je obveza zdravstvenih djelatnika, a u Republici Hrvatskoj nuspojave se prate u Odjelu za sigurnu primjenu lijekova i medicinskih proizvoda Agencije za lijekove i medicinske proizvode.

Više informacija o prijavljivanju nuspojava dostupno je na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode ([http://www.almp.hr/?ln=hr&w=farmakovigilancija&d=nuspojava\\_postupak](http://www.almp.hr/?ln=hr&w=farmakovigilancija&d=nuspojava_postupak)).

## Popis simbola i kratica

### List of symbols and abbreviations

- CYP – enzimi porodice citokrom P450  
– cytochrome P450 superfamily of enzymes
- GABA –  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina  
– *gamma*-aminobutyric acid
- HIV – virus ljudske imunodeficijencije  
– human immunodeficiency virus
- 5-HT – 5-hidroksitriptamin, serotonin  
– 5-hydroxytryptamine, serotonin
- QT – period od početka Q-vala (depolarizacije srčane klijetke) do završetka T-vala (repolarizacije srčane klijetke) u srčanom sustavu provođenja električnih impulsa  
– interval between the start of the Q wave (ventricular depolarization) and the end of the T wave (ventricular repolarization) in the heart's electrical cycle
- w – maseni udjel, %, g g<sup>-1</sup>  
– mass fraction, %, g g<sup>-1</sup>
- $\rho$  – obujamski udjel, %  
– volume fraction, %

## Literatura

### References

1. H. H. S. Fong, Integration of herbal medicine into modern medical practices: issues and prospects, *Integr. Cancer Ther.* **1** (2002) 287–293.
2. J. Cvek, Prikaz zakonodavstva za biljne lijekove, *Pharmaca* **46** (2008) 7–19.
3. *World Health Organization (WHO)*, WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems, WHO, Geneva, 2004.
4. I. Kosalec, J. Cvek, S. Tomić, Contaminants of medicinal herbs and herbal products, *Arh. Hig. Rada Toksikol.* **60** (2009) 485–501.
5. A. A. Izzo, E. Ernst, Interactions between herbal medicines and prescribed drugs, an updated systematic review, *Drugs* **69** (2009) 1777–1798.
6. M. Rotblatt, I. Ziment (ur.), *Evidence-Based Herbal Medicine*, Hanley & Belfus Inc, Philadelphia, 2002.
7. *European Medicines Agency, Committee On Herbal Medicinal Products*, Assessment Report on *Hypericum perforatum L.*, herba. URL: [http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/hypericum\\_perforatum/10130308enfin.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/hypericum_perforatum/10130308enfin.pdf) (18. 3. 2010.).
8. *European Pharmacopoeia*, *Hyperici herbae extractum siccum quantificatum*, 6<sup>th</sup> Ed. Supp. 6.3, Council of Europe, Strasbourg, 2008., str. 4309–4310.
9. A. Tachjian, V. Maria, A. Jahangir, Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases, *J. Am. Coll. Cardiol.* **55** (2010) 515–525.
10. Z. H. Liu, S. Zeng, Cytotoxicity of ginkgolic acid in HepG2 cells and primary rat hepatocytes, *Toxicol. Lett.* **187** (2009) 131–136.
11. *Ginkgo folium*, u *ESCOPE Monographs*, 2<sup>nd</sup> Ed., European Scientific Cooperative on Phytotherapy, Exeter, 2003., str. 178–188.

12. *European Pharmacopoeia*, Ginkgonis extractum siccum raffinatatum et quantificatum, 6<sup>th</sup> Ed., Supp. 6.1, Council of Europe, Strasbourg, 2007., str. 3461–3463.
13. *European Medicines Agency, Committee On Herbal Medicinal Products*, Assessment Report on *Cassia senna* L. and *Cassia angustifolia* Vahl, folium.  
URL: [http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/sennae\\_folium/5186806en.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/sennae_folium/5186806en.pdf) (17. 3. 2010.).
14. *European Medicines Agency, Committee On Herbal Medicinal Products*, Assessment Report on *Rhamus frangula* L., cortex.  
URL: [http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/frangulae\\_cortex/7630606en.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/frangulae_cortex/7630606en.pdf) (17. 3. 2010.).
15. *Uvae ursi folium*, u ESCOP Monographs, 2<sup>nd</sup> Ed., European Scientific Cooperative on Phytotherapy, Exeter, 2003., str. 536–538.
16. *European Medicines Agency, Committee On Herbal Medicinal Products*, Draft – Assessment Report on *Cimicifuga racemosa* (L.), rhizoma.  
URL: [http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/cimicifugae\\_rhizoma/396808en.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/cimicifugae_rhizoma/396808en.pdf) (20. 3. 2010.).

## SUMMARY

### Interactions between Herbal Medicinal Products and Conventional Drugs

J. Cvek,\* A. Balazhin, and S. Tomić

Herbal medicines are traditionally considered natural and therefore safe products, but their increased consumption also increases the potential risk of interactions with conventional medicines and adverse reactions. Adverse reactions of herbal medicinal products may also occur because of the innate herbal toxicity, biological or chemical impurity of the raw herb, misrecognition and substitution with toxic herbal species or counterfeiting using cheaper substances or undeclared synthetic pharmacologically active substances. Numerous interactions of herbal and conventional medicines have been recorded, but for many of them the exact underlying pharmacological mechanisms have not been studied well nor has their clinical significance been established.

Some of the better-known interactions are the ones in which the herbal medicine, such as St. John's wort, induces the hepatic enzyme CYP system responsible for metabolic transformation of many drugs, and therefore causing potentially serious and clinically relevant adverse reactions. For example, this type of interaction between St. John's wort and an immunosuppressant can lead to a decrease in the mass fraction of the immunosuppressant with consequent transplant rejection. For many of the widely used herbal medicinal products, e. g. Ginkgo, possible interactions can be expected based on published case reports. An example of a recommendation derived from case reports is the one by which the concomitant administration of Ginkgo and anticoagulant drugs (acetylsalicylic acid, warfarin) should be avoided due to increased risk of bleeding. For a relatively small number of herbal medicinal products the active principles and mechanisms of action are known and can therefore be used to predict possible interactions with other medicines. For example, hydroxyanthracene derivatives of Senna, along with other effects, can cause electrolyte excretion that can lead to toxic effect of cardiac glycosides, antiarrhythmics and potassium depleting drugs (e. g. non-potassium sparing diuretics).

In the conditions of the ever-increasing consumption of herbal medicines, it is necessary to increase the level of consciousness and knowledge of interactions between herbal and conventional medicines in order to minimize the risk of interactions and consequential development of adverse reactions. In addition, it is of great importance to report all suspected adverse reactions to herbal medicinal products, as well as interactions and ineffectiveness, to the competent authority in order to contribute to the better understanding of the effectiveness and safety profile of a particular herbal medicinal product.

Agency for Medicinal Products and Medical Devices  
Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb, Croatia

Received June 18, 2010  
Accepted November 19, 2010