

Hypericum perforatum interakce s ostatními léky (I)

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc., Mgr. Jana Bajarová

Článek uvádí jednotlivé případy zaznamenaných interakcí *Hypericum perforatum* (Třezalky tečkované) s ostatními léčivy za období let 1997–2001. Jedná se zejména o interakce s cyklosporinem, theofylinem, orálními kontraceptivy, digoxinem a inhibitory monoaminooxidázy, antidepresivy skupin TCA a SSRI.

Klíčová slova: *Hypericum perforatum*, Třezalka tečkovaná, lékové interakce.

Extrakt třezalky se v posledních letech stal v Evropě i v USA velmi oblíbeným, široce užívaným antidepresivem. Jeho popularitu navíc zvyšuje skutečnost, že v EU i USA jde na rozdíl od syntetických antidepresiv o lék volně prodejný (2).

V roce 1995 systematický přehled 12 RCT's (randomized controlled trials) ukázal, že třezalka je účinnější než placebo a stejně účinná jako standardní léky užívané ke zmírnění deprese. O rok později metaanalýza 23 RCT's zahrnovala 1757 pacientů s mírnou a střední depresí. Bylo usouzeno, že třezalka je téměř 3x účinnější než placebo, stejně účinná jako některá TCA a bezpečnější s ohledem na výskyt i závažnost vedlejších příznaků spojených s léčbou TCA. Tyto závěry však nemusí být zcela platné, neboť studie byly posuzované užitím mnoha kritérií a často se vyznačovaly jednou nebo větším počtem metodologických chyb (1).

Další metaanalýza 6 klinických studií posuzovala 651 pacientů s mírnou a střední depresí. U těchto pacientů byla třezalka 1,5x účinnější než placebo a její aktivita byla podobná působení nízkých dávek TCA (amitryptilin, imipramin, maprotilin). Autoři se pokusili vyhnout předešlým chybám ve výzkumném projektu. Navzdory těmto opatřením připustili několik metodických chyb (nedostatečná délka studie, míra sledování, objektivní a standardní měření výsledků). Jiný přehled posuzoval 8 randomizovaných, dvojité slepých studií, kde byla třezalka porovnávána s placebem a TCA. Získané údaje podporovaly výsledky předešlých výzkumů. Nicméně, tato studie odhalila, že poměr pacientů reagujících na léčbu třezalkou byl o 6–18% nižší než u pacientů užívajících TCA (1).

Lze tedy konstatovat, že v léčbě lehkých a středních depresí není mezi účinky

běžných antidepresiv (amitryptilin, imipramin, fluoxetin) a třezalkou významný rozdíl. U přípravků obsahujících třezalku však byl zaznamenán podstatně menší výskyt vedlejších účinků (2, 3).

Deprese je také jedním ze symptomů menopauzy. V Německu byla provedena studie zkoumající vliv třezalky na specifické problémy menopauzy. Výsledky naznačily, že třezalka nepomáhá zmírnit pouze psychické a psychologické projevy, ale také pomáhá zkvalitnit sexuální život. 76% účastnic studie zaznamenalo statisticky významné zmírnění nebo vymizení symptomů po 12 týdnech léčby (4).

Shrnuté důkazy naznačují, že hyperforin, nejlipofilnější složka přítomná v třezalce, může být klíčovou látkou odpovědnou za její antidepresivní aktivitu. Tato sloučenina pravděpodobně působí podobným způsobem jako TCA nebo SSRI. Studie prováděné in vitro i na zvířecích modelech prokázaly významný vliv na aktivitu adrenergního, cholinergního, serotonergního, dopaminergního a opioidního systému (1). Výzkumy prokázaly, že čistý hyperforin v mikromolárních množstvích inhibuje synaptosomální uptake serotoninu, noradrenalinu, dopaminu, glutamátu a GABA (gamma-aminomáselná kyselina) (1, 5, 6).

Za fotosenzitivitu, nežádoucí účinek třezalky, je zodpovědná sloučenina hypericin. Je tedy vhodné vyvarovat se současnému užívání jiných fotosenzitivních látek (piroxikam, tetracyklin) (1).

Objevilo se několik zpráv, které ukazují, že bezpečnost třezalky má svá omezení. Byly popsány nežádoucí interakce s jinými léčivy. Cílené studie ukázaly, že třezalkový extrakt aktivuje cytochrom P-450 (CYP) tak intenzivně, že se jeho enzymatické aktivity zvyšují na dvojnásobek (16). Další výzkum byl prováděn na zdravých dobrovolnících, po

dobu čtrnácti dnů jim byl podáván třezalkový extrakt (900 mg/den). Zjištěné údaje prokázaly významnou indukci izoformy cytochromu P-450 3A4 (CYP 3A4). Odborníci upozornili na skutečnost, že CYP 3A4 je odpovědný za metabolismus více než 73 léků (theofylin, cyklosporin, warfarin, indinavir, ethinylestradiol, digoxin atd.) a velký počet endogenních sloučenin. Třezalka tedy může redukovat plazmatické hladiny léků metabolizovaných CYP 3A4 a tím snižovat jejich účinnost (1). Kromě indukce CYP 3A4 přichází v úvahu též inhibiční účinek obsahových látek v extraktech třezalky na CYP 2D6 (18). Jeho inhibice může objasnit vznik závažného serotoninového syndromu při současném podávání extraktů třezalky (19). Indukcí 3A4, který metabolizuje antidepresiva skupiny TCA může třezalka antidepresivní účinek těchto léčiv naopak snižovat (20).

U 63letého muže užívajícího imunosupresivum cyklosporin A byl zaznamenán případ akutní rejekce 14 měsíců po podstoupení transplantace jater. Reakce byla spojena s náhlým poklesem hladiny cyklosporinu A. Dva týdny předtím pacient začal užívat *Hypericum perforatum* (900 mg 2x denně). Dávka cyklosporinu A musela být později zdvojnásobena, což způsobilo vedlejší účinky. Stanovení resorpce perorálně podávaného cyklosporinu A vedlo k úvaze o zvýšeném metabolismu léku. Pacient přerušil užívání třezalky. Dávka i hladiny cyklosporinu A se vrátily k normálu a také funkce jater byla plně obnovena (7).

Při hospitalizaci byla u 42leté pacientky užívající po několika měsících theofylin (300 mg/den) zjištěna nízká koncentrace léku. Výsledkem bylo zvýšení dávky theofylinu na 1600 mg/den. Žena oznámila, že jako doplněk své léčby užívala třezalku v dávce 300 mg/den. Léčba třezalkou byla ukončena a o 7 dní později, byla naměřena hodnota koncentrace theofylinu vyšší než je požadováno, což vedlo opět ke snížení dávky. Důkazy in vitro ukázaly vliv látek obsažených v třezalce na indukci jaterních enzymů potřebných pro clearance theofylinu (8).

Bylo publikováno 6 případů, u kterých byla zaznamenána indukce jaterních enzymů způsobená extraktem z třezalky. Jednalo se o ženy a výsledkem interakce bylo snížení plazmatických hladin současně užívaných léků. Ve třech případech se jednalo o orální kontraceptiva obsahující ethinylestradiol. Klinický účinek se projevil metrorrhagií. V jednom případě, kde pacientka užívala

warfarin, došlo ke ztrátě antikoagulační aktivity. U dvou žen se vyskytla snížená plazmatická hladina cyklosporinu (8).

Farmakokinetika digoxinu byla zkoumána v jednoduše slepé placebem kontrolované paralelní studii. Pátý den po ustálení hladin digoxinu bylo zdravým dobrovolníkům podáváno po dobu 10 dnů placebo nebo třezalkový extrakt. Koncentrace digoxinu naměřená 5. den byla porovnávána s koncentracemi, které byly získány 6. a 15. den studie. Nebyly pozorovány žádné statisticky významné změny po jednorázovém podání třezalky, avšak podávání třezalky po dobu 10 dnů mělo za následek pokles hladiny digoxinu o 25 %. Účinek byl nejvýraznější 10. den studie. Interakce mezi třezalkovým extraktem a digoxinem je závislá na čase. Mechanismem interakce může být indukce P-glykoproteinu, což je lékový přenašeč (9, 10).

Naopak jiná studie neprokázala žádnou interakci u lidí užívajících třezalku současně s alprazolamem nebo dextromethorfanem. Na 7 dobrovolnicích byl sledován vliv třezalky na aktivitu izoformy CYP 2D6 a 3A4. Dextromethorfan (substrát CYP 2D6) a alprazolam (substrát CYP 3A4) byly podávány samotné nebo současně s třezalkou. Nebyly zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech alprazolamu nebo dextromethorfanu. Tyto výsledky ukázaly, že třezalka, je-li užívána v dávkách doporučených pro léčbu deprese pravděpodobně neinhibuje aktivitu CYP 2D6 a CYP 3A4 (1, 11, 12). Také studie na osmi zdravých dobrovolnicích neprokázala interakci mezi třezalkou a karbamazepinem, který je metabolizován v játrech pomocí enzymů CYP 3A4 (13).

Byly hlášeny i jiné závažné lékové interakce. Centrální serotoninový syndrom byl popsán u 5 pacientů, užívajících třezalku současně s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Předpokládá se, že syndrom je vyvolán nadměrnou aktivací centrálních serotoninových receptorů a mezi charakteristické projevy patří abdominální bolest, pocení, horečka, tachykardie, zvýšený tlak krve, delirium, vzestup motorické aktivity, podrážděnost. Ve všech případech se jednalo o pacienty vyššího věku, u nichž je serotoninový syndrom zvláště nebezpečný (1, 14, 15).

39letá žena byla hospitalizována v dezorientovaném a neklidném stavu. Po dobu 6 měsíců užívala denně dvě tablety třezalky a tabletu obsahující extrakt *Valeriana officinalis* (Kozlík lékařský). Při příjmu do nemocnice měla normální teplotu, tep 140/min, frekvenci dýchání 24/min, tlak krve 140/100 mmHg. Zornice byly rozšířené a nereaktivní. Pacientka se během dvou dnů probírala z delíria, později uvedla nedávné užívání loperamidu. Pozorované delirium bylo pravděpodobně vyvoláno interakcí mezi třezalkou a kozlíkem nebo interakcí těchto rostlin s loperamide, který může teoreticky potencovat inhibici monoaminoxidázy (8).

Tyramin je kontraindikován při terapii inhibitory monoaminoxidázy (MAO). I když chybí údaje o schopnosti třezalky inhibovat in vivo MAO, je vhodné vyhnout se potravinám s vysokým obsahem tyraminu (kyselé zelí, uzené potraviny, sýr) (3, 17).

Dlouhý poločas a změny v metabolismu mnoha léků užívaných současně s třezalkou mohou být riskantní především v období kolem chirurgického zákroku. Terapie třezalkou by se měla přerušit nejméně 5 dní před operací. Je nezbytné, aby se vyvarovali užívání třezalky zejména pacienti čekající na transplantaci

nebo pacienti, kterým budou podávána po operaci orální antikoagulantia (14).

Údaje o farmakologických a toxikologických vlastnostech třezalky získané při testování na zvířatech se začínají prověřovat u lidí. Pro nedostatek informací o teratogenicitě, mutagenicitě a možných škodlivých účincích, je nutno pečlivě zvážit terapii třezalkou v průběhu těhotenství i kojení. Podobně by měli být varováni starší pacienti a ti, kteří jsou léčeni jedním nebo větším počtem syntetických léků (1). Samoléčba deprese přípravky třezalky v kombinaci s lékem předepsanými antidepresivy je v každém případě nevhodná.

Seznam použitých zkratk

MAO	inhibitory monoaminooxidázy
TCA	tricyklická antidepresiva
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
BKK	blokátory kalciových kanálů
NSAF	nesteroidní antiflogistika

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.
Katedra Farmakognosie, Farmaceutická fakulta v Hradci
Králové, Univerzita Karlova v Praze
Heyrovského 1203, 50005, Hradec Králové
e-mail: tumova@faf.cuni.cz

Literatura

1. Greeson JM, et al. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacol* 2001; 153: 402–414.
2. Woelk H. Účinnost třezalkového extraktu v léčbě deprese: nová studie. *Medicína* 2000; 7: 5.
3. Miller LG. Herbal medicinals: Selected clinical considerations focusing on known or potential drug – herb interactions. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2200–2211.
4. Hoegler N. St. John's Wort Relieves Menopause Symptoms. Herb Research Foundation, Boulder, CO, USA, 2000.
5. Di Carlo G, et al. St John's Wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 292–297.
6. Leigh E. Efficacy of St. John's Wort extract standardized to hyperforin. Herb Research Foundation, Boulder, CO, USA, 2000.
7. Karlíova M, et al. A case report – Interaction of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. University Essen, Germany, June 2001.
8. Ernst E. Possible interactions between synthetic and herbal medicinal products, Part 2: a systematic review of the direct evidence. *Perfusion* 2000; 13: 60–70.
9. Cheng TO. St John's Wort Interaction with Digoxin. *Arch Intern Med* 2000; 160: 16.
10. John A, et al. Pharmacokinetic interaction of digoxin with a herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin. Pharmacol Ther* 1999; 66: 338–345.
11. McCaleb RS. New Study Challenges Assumptions about St. John's Wort Drug Interactions. Herb Research Foundation, Boulder, CO, USA, 2000.
12. Markowitz JS, et al. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sci* 2000; 66: 133–139.
13. Burstein AH, et al. No interaction between St. John's wort and epilepsy drug. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 6.
14. Ang-Lee MK, et al. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001; 286: 208–216.
15. Lantz MS, et al. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 7–10.
16. Ernst E. Je třezalka opravdu zcela bezpečná? *Medicína* 2000; 1: 7.
17. Mabody GB, et al. Botanical Dietary Supplements. Quality, Safety and Efficacy. Swets and Zeitlinger 2001; 62, 71, 82, 93, 107, 134, 151, 166, 176, 230, 255, 269.
18. Scott Obach J. *Pharmacol. Exp. Ther* 2000; 294: 88–95.
19. Anzenbacher P. *Klin. Farmakol. Farmac. Olomouc* 2002; 16: 40.
20. Roots I, et al. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 67: 159.