

În toate loturile de copii s-a depistat diminuarea și tendința spre normalizare a transaminazelor, bilirubinei, conținutului de glucoză, colesterolului și trigliceridelor. Totodată, analiza detaliată a spectrului lipidic până la inițierea tratamentului cu vitamine a demonstrat că la copiii cu afecțiuni hepatobiliare se constatau următoarele dereglări: majorarea cu 31,4% a lipidelor totale; cu 23,5% – a trigliceridelor; cu 29,8% – a lipoproteidelor de densitate joasă (LDL); diminuarea cu 33,1% a lipoproteidelor de densitate înaltă (HDL). Tratamentul chirurgical asociat cu complexul de vitamine din grupele A, B, C, D, E, K a contribuit la ameliorarea semnificativă a parametrilor metabolismului biochimic.

Concluzii

În urma realizării studiului s-a constatat că complexul de vitamine A, B, C, D, E și K are o acțiune favorabilă în tratamentul bolilor hepatobiliare la copii, în perioadele pre- și postoperatorie, având efecte benefice asupra organismului, cu o ameliorare marcată a tabloului clinic (semnele clinice au dispărut la 90-95% din pacienți).

Chestionarea părinților și a rudelor copiilor cu afecțiuni hepatice în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului denotă lipsa informării necesare privind profilaxia, diagnosticul, cauzele apariției și tratamentul necesar.

Cunoașterea și studierea consecințelor maladiilor hepatice, care pot surveni în timp din cauza neglijării tratamentului, necesită o abordare multidisciplinară, esențială pentru prevenirea acestora și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Bibliografie

1. Ciofu E.P., Ciofu C. *Esențialul în pediatrie*. București: Ed. medicală AMALTEA, 1997, 390 p.
2. Ciofu E.P., Ciofu C. *Pediatria. Tratat*. Ediția I. București: Ed. Medicală, 2001, 281 p.
3. Dumbrava V. ș.a. *Bazele hepatologiei*. Chișinău, 2010, vol. II, 416 p.
4. Geormăneanu M., Bulucea D. *Manual de Pediatrie*. Vol. 1. Craiova: Ed. AIUS, 1997, 345 p.
5. Geormăneanu M., Roșianu S. *Patologia sugarului și copilului mic*. Ed. a II-a. București: Ed. Medicală, 1975, 726 p.
6. Geormăneanu M., Muntean I. *Pediatrie*. Partea I. București: Ed. didactică și pedagogică, 1997, 470 p.
7. Geormăneanu M. *Terapie pediatrică*. București: Ed. IMECO, 1990, 568 p.
8. Ghicavii V., Bacinschi N., Gușuilă Gh. *Farmacologie*. Ediția a II-a. Chișinău, 2010, p. 655-672.
9. Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa. *Tehnologie farmaceutică*. Vol. 3. Polirom, 2009, p. 737-742.

10. Leucuța S., Vlase L. *Farmacocinetica și interacțiunile medicamentoase metabolice*. Cluj-Napoca: Ed. Dacia, 2005, p. 5-11.
11. Leucuța Sorin. *Farmacocinetica în terapia medicamentoasă*. București: Ed. Medicală, 1989, 270 p.
12. Lîsii L. *Biochimie medicală*. Ediția a II-a. Chișinău, 2007, p. 491-522.
13. Marra F., Bertolani C. *Addipokines in liver diseases*. In: *Hepatology*, 2009, p. 69.
14. Pânteia V. *Hepatitele virale C, B și D acute și cronice*. Chișinău, 2011, 104 p.
15. Posada C., Morgan E.E., Moore D.J., et al. *Neurocognitive effects of the hepatitis C virus*. In: *Curr. Hepatitis Rep.*, 2009; nr. 8, p. 158-166.
16. Voloc A., Țurea V. *Dezvoltarea copilului și conduita în maladiile nutriționale*. MS al R. Moldova, USMF „N. Testemițanu”. Chișinău: Tipografia Centrală, 2007, p. 136-147.

Diana Guranda, conferențiar universitar,
tel.:+373 22 205 466, +373 67 101 107;
e-mail: diana.guranda@usmf.md

CZU: 615.2/3.015

INTERACȚIUNILE FARMACOCINETICE ALE FITOPREPARATELOR ȘI MEDICAMENTELOR

**Corina SCUTARI, Veaceslav GONCIAR¹,
Alexandrina BEȘLIU², Georgel BACINSCHI²**

¹Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Compania farmaceutică *Balkan Pharmaceuticals*

Rezumat

Interacțiunile farmacocinetice ale fitopreparatelor și medicamentelor pot fi cauzate de interacțiunea la nivelul absorbției, distribuției, metabolismului sau eliminării. Mecanismele care stau la baza interacțiunii dintre medicamente și preparatele din plante pot fi reduse la: modificarea pH-ului sucului gastrointestinal; formarea de complexe neabsorbabile; concurența pentru centrele active ale sistemelor de transport; modificarea activității enzimelor și a sistemelor de transport; dereglarea integrității mucoasei tractului gastrointestinal; modificarea motilității tubului digestiv; inducția și/sau supresiunea enzimelor hepatice microzomiale ale citocromului P-450, în special a izoenzimelor CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 și 3A5; modificări ale activității glucuroniltransferazelor, sulfatazelor, esterazelor; majorarea sau diminuarea filtrării glomerulare, secreției și reabsorbției tubulare.

Cuvinte-cheie: interacțiune farmacocinetică, fitopreparat, absorbție, distribuție, metabolism, eliminare, citocromul P-450, P-glicoproteina

Summary**The pharmacokinetic interactions of medicinal herbs and drugs**

The pharmacokinetic herb-drug interactions may be induced by the interference at the absorption, distribution, metabolism, or elimination of drugs. The mechanisms underlying the interaction of drugs and preparations from plants can be reduced to: a change in the pH of the gastrointestinal juice; formation of non-absorbable complexes; competition for active centers of transport systems; change in the activity of enzyme and transport systems; violation of the integrity of the mucosa of the gastrointestinal tract; alteration of the motility of the digestive tract, induction and/or suppression of microsomal liver enzymes of cytochrome P-450, especially the subfamilies CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 and 3A5; changes in the activity of glucuronyl transferases, sulfatases, esterases; strengthening or suppressing glomerular filtration, tubular secretion and reabsorption.

Keywords: pharmacokinetic interaction, herbal products, absorption, distribution, metabolism, elimination, cytochrom P-450, P-glicoprotein

Резюме**Фармакокинетические взаимодействия фитопрепаратов и лекарств**

Фармакокинетические взаимодействия фитопрепаратов и лекарств могут быть вызваны взаимодействием на уровне всасывания, распределения, метаболизма или выведения. Механизмы, лежащие в основе взаимодействия лекарств и препаратов из растений, могут сводиться к: изменению pH желудочно-кишечного сока; образованию не всасывающихся комплексов; конкуренции за активные центры транспортных систем; изменению активности ферментных и транспортных систем; нарушению целостности слизистой желудочно-кишечного тракта; изменению моторики пищеварительного тракта; индукции и/или супрессии микросомальных ферментов печени цитохрома P-450, особенно подсемейства CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 и 3A5; изменению активности глюкуронилтрансфераз, сульфатаз, эстераз; усилению или подавлению клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции.

Ключевые слова: фармакокинетическое взаимодействие, фитопрепарат, всасывание, распределение, метаболизм, выведение, P-гликопротеин, цитохром P-450

Introducere

Administrarea medicamentelor pe bază de plante pentru tratament primar sau în medicina complementară și de alternativă, prin prisma siguranței și eficacității lor, a devenit o problemă de sănătate publică. Utilizarea fitopreparatelor monocomponente și, îndeosebi, policomponente are loc pe fundalul

asocierii cu medicamentele folosite în tratamentul maladiilor. În legătură cu aceasta, eficacitatea și inofensivitatea utilizării concomitente a produselor vegetale și a medicamentelor constituie o problemă stringentă din următoarele considerente: majoritatea pacienților – și chiar a medicilor – consideră că preparatele de origine vegetală sunt absolut inofensive, iar multe persoane nu comunică medicului despre utilizarea fitopreparatelor, deoarece consideră aceasta neimportant sau din cauza fricii că medicul nu va accepta decizia lor; majoritatea populației nu știe și nici nu conștientizează că utilizarea concomitentă a medicamentelor și a preparatelor vegetale poate duce la interacțiuni imprevizibile și la dezvoltarea reacțiilor adverse; o parte din preparatele vegetale nu corespund standardelor internaționale; cu regret, pe piața farmaceutică sunt prezente fitopreparate falsificate [2, 7, 16, 23, 27].

Toate acestea au făcut ca cercetătorii să acorde o atenție sporită problemei interacțiunilor dintre medicamente și fitopreparate, în contextul creșterii eficacității, dar mai ales al preîntâmpinării efectelor nedorite. Înțelegerea acestor relații este determinată în mare parte de posibilitatea elucidării componentelor activi ai plantelor și de studiul efectelor lor farmacologice, precum și de perfecționarea metodelor de standardizare, de evidențiere a principiilor active și a tehnologiei formelor medicamentoase. Analiza bazelor de date contemporane a demonstrat că aceste probleme sunt abordate în sute de relatări și de studii clinice randomizate [11, 16].

Material și metode

A fost efectuată analiza surselor din literatura de specialitate din țară și de peste hotare, din ultimii 5-10 ani, consacrate problemei interacțiunilor farmacocinetice dintre fitopreparate și medicamente.

Rezultate și discuții

La utilizarea concomitentă a medicamentelor și a fitopreparatelor se pot constata interacțiuni de tip farmacocinetic, farmacogenetic și farmacodinamic. Interacțiunile farmacocinetice se pot realiza la nivelul absorbției, distribuției, metabolismului și eliminării.

Interacțiunea fitopreparatelor și a medicamentelor la nivelul absorbției. Mecanismele interacțiunii la nivelul absorbției dintre medicamente și fitopreparate se pot reduce la: modificarea pH-ului sucului gastric și celui intestinal; formarea complexelor chelatoare și neabsorbabile; concurența pentru sistemele transportoare; modificarea activității enzimelor și sistemelor transportoare la nivelul mucoasei

intestinale; dereglarea integrității mucoasei tractului gastrointestinal; influența asupra motilității tubului digestiv [14, 25, 27].

Modificarea pH-ului stomacului și intestinului poate influența asupra solubilității și absorbției ketoconazolului și itraconazolului. Ginsengul poate micșora secreția gastrică. Unele preparate din plante sau componenții activi (revent) pot crește solubilitatea furosemidului și, respectiv, pot majora absorbția lui. În rezultatul complexării și chelării se formează complexe insolubile, cu dereglarea absorbției. Unele plante (*Cassia senna*, *Rhamnus purshiana*, *Rheum officinalis*), prin componenții lor activi (antranoide) și fibrele solubile, pot diminua absorbția medicamentelor prin accelerarea motilității gastrointestinale [14].

Dereglarea motilității tubului digestiv provocată de fitopreparate poate cauza interacțiuni cu medicamentele prin următoarele mecanisme: stimularea directă a mucoasei și a peristaltismului; micșorarea (Na+K+-ATP-azei) și/sau majorarea activității (NO-sintetazei) enzimelor epitelului intestinal, cu intensificarea sau reducerea absorbției apei și a sărurilor; sechestrarea acizilor biliari; majorarea secreției hormonilor gastrointestinali (motilinei, peptidei vasoactive, calcitoninei). Astfel, antranoidele și antraglicozidele pot influența asupra epitelului intestinal, cu dereglarea absorbției apei și a ionilor, creșterea volumului intestinal și intensificarea peristaltismului. S-a constatat că derivații din usturoi sporesc activitatea chinonreductazei și glutatión-transferazei tubului digestiv, enzime ce protejează mucoasa de substanțele cancerigene [14].

Plantele bogate în fibre pot diminua absorbția unor medicamente (fenoximetilpenicilinei, metforminei, glibenclamidei, lovastatinei) prin sechestrarea acizilor biliari. Unele plante japoneze tradiționale, ce intensifică circulația în mucoasă, cresc secreția motilinei, peptidei vasoactive și calcitoninei, cu intensificarea motilității și reducerea absorbției. În același timp, altele majorează secreția grelinei, hormon ce reglează apetitul, cu încetinirea evacuării stomacului. Specia din plantele chineze majorează nivelul motilinei și, respectiv, motilitatea, cu reducerea absorbției medicamentelor [14].

Influența asupra sistemelor de transport.

P-glicoproteina, una dintre cele mai semnificative clinic sisteme ATP-dependente de transportatori transmembranari la om, este situată pe suprafața apicală a celulelor epiteliale intestinale, canaliculii biliari, celulele tubulare renale, placentă și suprafața luminală a celulelor endoteliale capilare din creier și testicule și joacă un rol important în absorbția și eliminarea medicamentelor. Fitopreparatele se

pot comporta ca inductori sau inhibitori ai acestei proteine transportoare. Astfel, inductori ai P-glicoproteinei sunt: pojarănița sau sunătoarea (*Hypericum perforatum*), trifoiul (*Trofolium pratense*), iar inhibitori ai P-glicoproteinei se consideră grepfrutul (*Citrus paradisi*), ceaiul verde (*Camellia sinesis*), licorina (*Glycyrrhiza glabra*), gingerul (*Zingiber officinale*), rosmarinul (*Rosmarinus officinalis*), ginsengul (*Panax ginseng*) [2, 25, 27].

Substraturi ale P-glicoproteinei sunt: glicozidele cardiace, blocantele canalelor de calciu, macrolidele, fluorochinolonele, antiretroviralele inhibitoare ale proteazei virale, statinele, antitumoralele. Inductorii P-glicoproteinei inhibă absorbția medicamentelor, cu micșorarea concentrației lor în sânge și, respectiv, a efectului farmacologic. Inhibitorii acestei proteine transportoare – invers: vor crește absorbția, respectiv nivelul medicamentelor în sânge și efectul farmacologic, cu dezvoltarea chiar a reacțiilor adverse [5, 24, 25].

Studiile *in vitro* și pe P-glicoproteina umană au demonstrat că, prin componenții activi, un șir de plante precum ceaiul verde (catechine, epigalocatechină), gingerul (G-gingerol), rosmarinul (acidul rosmarinic) și ginsengul (ginsenoide) au inhibat activitatea P-glicoproteinei. În studiile *in vitro* și *in vivo*, Ginkgo biloba s-a dovedit a micșora activitatea P-glicoproteinei. În același timp, studiile experimentale au demonstrat că preparatele din usturoi (*Allium sativum*) au avut efecte contradictorii asupra activității P-glicoproteinei [5].

S-a demonstrat că extractul din sunătoare, prin creșterea activității și expresiei P-glicoproteinei, micșora concentrația și eficacitatea digoxinei, ciclosporinei, iar la bolnavii cu HIV/SIDA – a inhibitorilor proteazelor indinavir și sacvinavir. Fitopreparatul în cauză a redus de două ori concentrația digoxinei în sânge, efect determinat de componentul activ hiperforina [2, 23].

Studiile *in vitro* au dovedit că extractele din valeriană (*Valleriana officinalis*) cu un conținut de 1-5% acid valerianic au manifestat efect inhibitor asupra activității P-glicoproteinei [12].

Cele mai multe medicamente antitumorale sunt supuse fazei I și/sau II de metabolizare și sunt substraturi ale P-glicoproteinei, proteinei de rezistență la cancerul de sân, proteinei asociate polirezistenței sau altor transportatori. Inducția și inhibarea acestor enzime și transportatori sunt considerate mecanisme importante pentru interacțiunile dintre fitopreparate și antitumorale. Studiile recente au demonstrat că un șir de plante medicinale influențează sistemele de transportori implicate în farmacocinetica preparatelor antitumorale (tabelul 1) [14, 23].

Tabelul 1

Influența plantelor medicinale asupra preparatelor antitumorale prin modificarea activității sistemelor de transport (după Pius S. et al., 2012)

Sistemul de transport	Preparatele antitumorale	Planta medicinală
P-glicoproteina (ABCB-1, MDR-1)	Actinomicina D, daunorubicină, docetaxel, doxorubicină, etoposidă, irinotecan, mitoxantron, paclitaxel, teniposidă, topotecan, vinblastină, vincristină, tamoxifen, mitomicina C, tipifarnib, epirubicină, bisantren	<i>Rosmarinus officinalis</i>
MRP-1 (ABCC-1)	Etoposidă, teniposidă, vincristină, vinblastină, doxorubicină, daunorubicină, epirubicină, idarubicină, topotecan, irinotecan, mitoxantron, clorambucil, methotrexat, melfalan	<i>Curcuma longa</i>
MRP-2 (ABCC-2)	SN-38G (metabolit al irinotecanului), metotrexat, sulfpirazonă, vinblastină	<i>Inchin-ko-to</i>
BCRP (ABCG-2, MXR)	9-Aminocamfotecină, daunorubicină, epirubicină, etoposidă, lurtotecan, mitoxantronă, SN-38, topotecan	Flavonoidele din <i>Glycine max</i> , <i>Gymnema sylvestre</i> , <i>Cimicifuga racemosa</i>

Notă. ABC – pompă ATP-dependență; BCRP – proteine de rezistență la cancer de sân; MDR – gena de polirezistență; MRP – multidrog proteină asociată cu polirezistență; MXR – proteină asociată cu rezistența la mitoxantronă.

Interacțiunea fitopreparatelor și medicamentelor la nivelul metabolismului. Metabolismul medicamentelor, xenobioticelor, principiilor active din preparatele vegetale, precum și al metaboliților endogeni are loc prin intermediul sistemelor enzimatice ale fazelor I și II. Un rol important în procesele de metabolizare ale fazei I îi revine sistemului citocromilor P-450 (CYP 450), îndeosebi izoenzimelor CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 și 3A5. Preparatele de origine vegetală sunt capabile să influențeze farmacocinetica medicamentelor prin inhibarea sau inducția izoenzimelor CYP 450 la nivelul intestinului, ficatului și altor organe [7, 14, 16, 26, 27].

Sistemul CYP 450 este o familie diversă de peste 60 de enzime care funcționează pentru a cataliza oxidarea substanțelor organice. Izoenzimele citocromului P-450 sunt cele mai importante în procesele de metabolizare a medicamentelor, constituind circa 75% din procesele de bioinactivare a acestora [20, 21].

Inducția izoenzimelor CYP 450 se manifestă prin creșterea activității enzimelor intestinului și

ficatului datorită intensificării transcripției ARNm și majorării nivelului proteinei respective, cu activarea metabolismului medicamentelor și modificarea biodisponibilității și efectului sistemic. Unele preparate pe bază de plante sunt capabile să inducă CYP 450, iar utilizarea concomitentă cu medicamentele poate fi responsabilă de diminuarea concentrațiilor lor în sânge și reducerea efectului terapeutic. **Inductori** ai izoenzimelor CYP 450 sunt [5, 20, 21, 27]:

- pojarănița sau sunătoarea (*Hypericum perforatum*) – CYP 3A4, 2E1, 1A2;
- echinacea (*Echinacea purpurea*) – CYP 3A4 (ficat);
- ceaiul verde (*Camellia sinensis*) – CYP 3A4 (ficat); 1A1, 1A2;
- rosmarinul (*Rosmarinus officinalis*) – CYP 1A1, 1A2, 2B1, 2B2, 2E1, 3A4;
- hameiul (*Humulus lupulus*) – CYP 2B1, 2B6;
- iarba lămâioasă (*Cymbopogon citratus*) – CYP 2B1, 2B6;
- dafinul (*Laur nobilis*) – 2B1, 2B6.

Inhibarea CYP 450 și a altor enzime prin produsele vegetale modifică semnificativ parametrii farmacocinetici ai medicamentelor și xenobioticelor. În urma diminuării metabolismului intestinal și hepatic pot crește concentrațiile plasmatiche, cu amplificarea efectelor farmacologice sau apariția reacțiilor adverse, îndeosebi pentru preparatele cu indice terapeutic mic. **Inhibitori** ai izoenzimelor CYP 450 sunt [4, 20, 21, 27]:

- armurariul (*Siyibun mariamum*) – CYP 2C9, 3A4;
- echinacea (*Echinacea purpurea*) – CYP 1A2, 2C9 (ficat), 3A4 (intestin);
- ceaiul verde (*Camellia sinensis*) – CYP 3A4 (intestin); CYP 2C9, 2D6, 1A2;
- usturoiul (*Allium sativum*) – CYP 2E1;
- mușețelul (*Matricaria chamomilla*) – CYP 3A4;
- lemnul dulce (*Glycyrrhiza glabra*) – CYP 3A4;
- eleuterococul (*Eleutherococcus senicosus*) – CYP 3A4;
- lămâiul chinezesc (*Schisandra fruit*) – CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4;
- angelica chinezească (*Angelica sinensis*) – CYP 3A4;
- urticaria (*Uncaria tomentosa*) – CYP 3A4;
- ginsengul (*Panax ginseng*) – CYP 1A1, 1A2, 1B1, 2E1, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4.

Preparatele și extractele din părțile aeriene de sunătoare (*Hypericum perforatum*) conțin numeroase ingrediente farmacologic active, inclusiv naftodianfrone (de exemplu, hipericina și derivații

săi), derivații floroglucinoli (de exemplu, hiperforina, care inhibă recaptarea de neurotransmițători, inclusiv serotonină) și flavonoide. Astfel de extracte sunt utilizate pe larg pentru tratarea depresiei ușoare până la moderată. Preparatele din sunătoare au demonstrat siguranță în cazul monoterapiei, iar la asocierea cu alte medicamente, în special cu cele care sunt substraturi ale citocromului P450 și/sau P-glicoproteinei, au fost raportate interacțiuni periculoase pentru viață. Unele interacțiuni ale pojarăniței sunt documentate și includ: 1) reducerea concentrației ciclosporinei în sânge, 2) sindrom serotoninergic sau letargie la asocierea cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, 3) sarcini nedorite la femeile în timp ce utilizau anticoncepționalele orale și preparate din sunătoare, 4) micșorarea concentrației plasmatice a antiretroviralelor (de exemplu, indinavir, nevirapină) și antitumoralelor (de exemplu, irinotecan, imatinib). Hiperforina, care se consideră responsabilă de acțiunea antidepressivă a sunătoarei, este de asemenea suspectată pentru a fi responsabilă de cele mai multe dintre interacțiunile descrise [2, 3, 16, 20].

Studii experimentale, preclinice și clinice au sugerat că sunătoarea poate modula activitatea citocromului P-450. Utilizarea de substraturi ale diferitor izoenzime ale citocromului (de exemplu, alprazolamul și midazolamul pentru CYP3A4, cafeina pentru CYP1A2, clorzoxazona pentru CYP2E1, dextrometorfanul și debrisoquina pentru CYP2D6, tolbutamida pentru CYP2C9, omeprazolul pentru CYP2C19) a arătat că pojarănița induce CYP3A4, CYP2E1 și CYP2C19 fără a influența asupra CYP1A2, CYP2D6 sau CYP2C9. Unii autori au sugerat că sunătoarea poate induce CYP1A2 numai la femei. Cel mai detaliat a fost studiat efectul pojarăniței asupra CYP3A4. Astfel, s-a constatat că sunătoarea a influențat mai puternic farmacocinetica midazolamului după administrarea orală versus cea intravenoasă. Aceste rezultate arată că extractul acționează mai puternic asupra CYP3A4 din intestin, decât din ficat. S-a demonstrat că hiperforina, derivatul floroglucinolic, influențează receptorul nuclear ce reglează expresia CYP3A4 [3, 6, 20].

Pojarănița (*Hipericum perforatum*) este cunoscută ca un inductor al citocromului P-450, ceea ce determină micșorarea concentrației plasmatice a amitriptilinei, digoxinei, teofilinei, antiinflamatoarelor nesteroidiene și anticoncepționalelor orale [2, 20].

Efectul inductor al sunătoarei asupra enzimelor citocromului P-450 este determinat de durata utilizării (zece sau mai multe zile) și de conținutul hiperforinei. Rezultatele clinice au sugerat că extractele cu conținut mic de hiperforină au avut un

efect slab sau nul pe citocromul P-450. Astfel, acestea nu au modificat farmacocinetica alprazolamului și midazolamului (substrat CYP3A4), tolbutamidei (substrat CYP2C9), ciclosporinei (substrat CYP3A4), etinilestradiolului și desogestrelului, componente ale anticoncepționalelor orale [2, 3].

Un studiu clinic asupra pacienților cu cancer a raportat că tratamentul cu sunătoare 900 mg/zi, oral, pentru 18 zile a scăzut cu 42% concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ al irinotecanului. La subiecții sănătoși, două săptămâni de tratament cu sunătoare la 900 mg/zi au redus semnificativ – cu 32% – expunerea sistemică la imatinib. La femeile cu cancer de sân avansat, administrarea concomitentă a suplimentului de usturoi a diminuat clearance-ul docetaxelului cu 23,1–35,1%. Cele mai multe medicamente antitumorale sunt supuse fazei I și/sau II de metabolizare și sunt substraturi ale P-glicoproteinei, proteinei de rezistență la cancerul de sân, proteinei asociate polirezistenței sau altor transportatori. Inducția și inhibarea acestor enzime și transportori sunt considerate mecanisme importante pentru interacțiunile dintre fitopreparate și antitumorale [20, 22].

În studiile *in vitro* s-a constatat că preparatele din valeriană (*Valleriana officinalis*) majorau activitatea CYP 3A4 și 2D6, fără a influența activitatea CYP 1A2 și 2E1. Aceste efecte ale odoleanului practic nu s-au concretizat în cercetările *in vivo* [12].

Echinacea s-a dovedit a fi inductor al CYP 3A4 în ficat și inhibitor al CYP 1A2 și CYP 2C9 în ficat, al CYP 3A4 în intestin. Semnificație clinică pot avea interacțiunile extractului de echinacea cu medicamentele substraturi ale acestor izoenzime (teofilina, fenitoina, ciclosporina) [20, 27].

Extractul din vin roșu intră în componența mai multor fitopreparate. Studiile *in vitro* au demonstrat că resveratrolul, flavonoid al vinului roșu, inhibă CYP 3A4, care după intensitate este similară cu cea a macrolidelor. Deoarece nu s-a stabilit corelația dintre conținutul resveratrolului și capacitatea de inhibare a CYP 3A4, s-a estimat că activitatea acestei izoenzime este diminuată și de alte flavonoide ale vinului roșu. Astfel, s-a constatat că flavonoidele epsilon-vineferina (dimer al resveratrolului) inhibă mai puternic CYP 3A4, precum și CYP 1A1, 1B1 și 2B6. Acestea pot avea importanță clinică confirmată prin influența asupra farmacocineticii medicamentelor. La voluntari s-a constatat că vinul roșu (*Cabernet Sauvignon*) crește timpul atingerii concentrației maxime a felodipinei (substrat al CYP 3A4) și a metabolitului său – dihidrofelodipina. De asemenea, s-a demonstrat că vinul roșu a manifestat o tendință de majorare a concentrației și a timpului de atingere a ei la

cisapridă, un alt substrat al CYP 3A4. În aceste studii nu s-au determinat modificări ale efectului farmacologic cauzate, posibil, de administrarea unică, și nu de utilizarea în cură. În alte studii s-a demonstrat că vinul roșu (*Bleackstone Merlot*, *Bleackstone Winery*) a redus biodisponibilitatea și concentrația maximă a ciclosporinei în sânge. Aceste rezultate sunt determinate, posibil, de conținutul de flavonoide în vin și de durata utilizării [21, 27].

În studii pe voluntari, extractul de valeriană (1000 mg/zi) a provocat o diminuare neesențială a CYP 3A4 relevată prin majorarea neesențială a concentrației alprazolamului, substrat specific, fără a influența activitatea CYP 2D6 la utilizarea dextrometorfanului, substrat caracteristic. Aceste date au permis de a conchide că preparatele de valeriană nu vor exercita influențe importante clinic asupra activității izoenzimelor studiate și, respectiv, asupra farmacocineticii substraturilor specifice ale acestora [26, 27].

Ginkgo biloba și componentele ei active (ginkgolidele etc.) au crescut nivelul ARNm al CYP 2D1/2 și 3A1/2 la șobolani, fără a-l modifica semnificativ pe cel al CYP 1A1/2, 2C11, 2E1 și 4A1. Concomitent, Ginkgo biloba a majorat activitatea CYP 3A4 la oameni, iar *in vitro* pe hepatocite umane a diminuat activitatea CYP 1A2, 2C9 și 2E1. Ginkgolidele *in vitro* nu au influențat activitatea CYP 1A2 și 2C9, pe când ginkgolida A a majorat-o pe cea a CYP 3A4 prin intermediul X-receptorilor pregnanți [5, 20].

Usturoiul (*Allium sativum*, *Allium cepa*), sub formă de bulbi, extracte și ulei, conține un număr mare de compuși activi, precum alliina, allicina, dialildisulfidele, dialilsulfidele, responsabili de efectele biologice. La șoricei, sucul de usturoi a indus expresia proteinelor CYP 1A2 și 2E1. Extractul din usturoi *in vitro*, pe sisteme de enzime umane recombinat, a inhibat activitatea CYP 2C9#1, 2C19, 3A4, 3A5 și 3A7, nu a modificat-o pe cea a CYP 2D6 și a diminuat-o pe cea a CYP 2C9#2. Dialildisulfidele au indus *in vivo* activitatea CYP 2B1/2 la șobolani și au inhibat *in vitro* activitatea CYP 2E1 pe izoenzime umane recombinat. Allicina a inhibat activitatea CYP 1A2 *in vitro* pe izoenzime umane recombinat [5, 20].

Usturoiul, prin conținutul de dialilsulfide, este un inhibitor al CYP 2E1 și îi reduce activitatea cu peste 30%, iar semnificația clinică necesită unele precizări [27].

Folosirea usturoiului timp îndelungat în doze multiple a relevat modificări esențiale ale parametrilor farmacocinetici (C_{max}, ASC, T_{0,5}) ai atorvastatinei. Astfel, s-a constatat o majorare a acestor parametri și micșorarea ratei de eliminare, date ce vorbesc despre creșterea biodisponibilității, reducerii

metabolismului și eliminării. Majorarea C_{max} și ASC denotă despre sporirea cantității de atorvastatină absorbită din tubul digestiv datorită inhibării P-glicoproteinei și CYP 3A4 din intestin. Deoarece atorvastatina este metabolizată de CYP 3A4 intestinală și hepatică, usturoiul a crescut biodisponibilitatea statinei într-o manieră dozodependentă și a redus metabolismul, fapt confirmat prin majorarea concentrației în echilibru la utilizarea dozelor mai mari de usturoi [13, 20].

Preparatele din usturoi conțin o mare varietate de compuși organosulfurici: S-alilcisteină (S-ALC), N-acetilcisteină (NAC) și S-alilmercaptocisteină (S-AMC), derivați de aliin. La dereglarea integrității usturoiului se formează alicina, care se consideră principiul activ, dar studii recente au demonstrat că aceasta nu este detectabilă în sânge, deoarece este un produs instabil, cu descompunerea în S-ALC și S-AMC. Administrarea usturoiului timp de trei săptămâni, intern, a permis obținerea unor concentrații superioare de S-ALC și S-AMC. Cercetările experimentale au demonstrat că usturoiul a crescut parametrii farmacocinetici (C_{max} și ASC) ce caracterizează majorarea biodisponibilității propranololului. Aceste date vorbesc despre reducerea metabolismului presistemic al beta-adrenoblocantului, efect destul de caracteristic pentru acesta. Concomitent s-a constatat o reducere a clearance-ului și o majorare a T_{0,5}, de rând cu o diminuare a vitezei de absorbție, dar cu C_{max} identice atinse în timp. Efectul respectiv al usturoiului poate fi determinat de inhibarea enzimelor sau de modificarea fluxului hepatic [1].

Interacțiunile farmacocinetice dintre plante și anticoagulante și antiagregante, în majoritatea cazurilor, s-au datorat inhibării metabolismului warfarinei sau clopidogrelului pe calea citocromului P450, inclusiv CYP 1A2, CYP 3A4 și CYP 2C9. Astfel, păpădia (*Taraxacum officinale*), portocala amară (*Citrus aurantium*) și armurariul (*Silybum marianum*) au fost raportate ca inhibitori ai CYP1A2, CYP 3A4 și CYP 2C9, cu diminuarea metabolismului warfarinei sau clopidogrelului, cu creșterea concentrației în sânge și a activității lor anticoagulante și antiplachetare. În mod similar, Ginkgo biloba (*Ginkgo biloba*), trifoiul roșu (*Trifolium pratense*) și ginsengul siberian (*Eleutherococcus senticosus*) au fost documentate ca inhibitori ai acestor trei enzime ale citocromului P-450, cu posibile efecte similare asupra acțiunii warfarinei sau clopidogrelului [17, 18].

Silibinina și isosilibinina se consideră antagoniști ai receptorilor X-pregnani nucleari, responsabili de transcripția CYP 3A4, izoenzimă inducția căreia este importantă în inactivarea preparatelor antitumorale [13].

Datele sumare despre influența fitopreparatelor asupra izoenzimelor citocromului P-450 sunt reflectate în tabelul 2.

Tabelul 2

Influența preparatelor vegetale asupra activității citocromului P-450 (după 20, 21, 24)

Plantele medicinale	Inhibarea izoenzimelor	Inducția izoenzimelor
<i>Peumus boldus</i>	CYP 1A2, CYP 3A4	-
<i>Catharanthus roseus</i>	CYP 2D6	-
Soc (<i>Sambucus canadensis</i>)	CYP 3A4	-
Odolean (<i>Valeriana officinalis</i>)	-	-
Gingko biloba (<i>Ginkgo biloba</i>)	CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2E1	CYP 1A2, CYP 3A4
<i>Citrus aurantium</i>	CYP 3A4	-
<i>Citrus paradishi</i>		CYP 3A4
<i>Lycium barbarum</i>	CYP 2C9	-
<i>Angelica dahurica</i>	CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4	-
<i>Angelica sinensis</i>	CYP 3A4	-
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	-	CYP 3A4
<i>Hydrastis canadensis</i>	CYP 3A4, CYP 2D6	-
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	-	CYP 3A4, CYP 2E1, CYP 1A2 (la femei), CYA 2C19
<i>Camellia sinensis</i>	CYP 3A4 (intestin)	CYP 3A4 (ficat)
<i>Ziziphus jujuba</i>	-	CYP 1A2
<i>Alpinia galanga</i>	CYP 2D6	-
<i>Uncaria lamellosa</i>	CYP 3A4	-
<i>Cinnamomum burmani</i>	CYP 3A4	-
<i>Laur nobilis</i>	-	CYP 2B1, CYP 2B6
<i>Ligusticum chuansiong</i>	CYP 2D6, CYP 3A4	-
<i>Schizandra fruit</i>	CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4	-
<i>Malalena leucadendron</i>	CYP 2D6	-
<i>Piper nigrum</i>	CYP 2D6	-
<i>Pueraria lobata</i>	CYP 2B1, CYP 2E1, CYP 3A4	CYP 1A1, CYP 1A2
Armurariu (<i>Silybum marianum</i>)	CYP 2C9, CYP 3A4	-
Rozmarin (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	-	CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2B1, CYP 2B2, CYP 2E1, CYP 3A4
Revent (<i>Rheum palmatum</i>)	-	CYP 2D6, CYP 3A4
Mușețel (<i>Matricaria chamomilla</i>)	CYP 1A2 (intens), CYP 3A4 (slab)	-
Lemn dulce (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	CYP 3A4	-
Soie	CYP 2C9, CYP 3A4	-

Fenicul (<i>Foeniculum vulgare</i>)	CYP 3A4	-
Hamei (<i>Humulus lupulus</i>)	-	CYP 2B1, CYP 2D6
Cimicifugă (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	CYP 3A4	-
<i>Cymbopogon citralus</i>	-	CYP 2B1, CYP 2D6
<i>Prunus serotina</i>	CYP 3A4	-
Usturoi (<i>Allium sativum</i>)	CYP 2E1, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19	-
Salvie (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	CYP 1A2	-
Echinacee (<i>Echinacea purpurea</i>)	CYP 1A2, CYP 3A4 (intestin)	CYP 3A4 (ficat)
Eleuterococ (<i>Eleutherococcus senicosus</i>)	CYP 3A4	-
<i>Epimelli herba</i>	CYP 2C19, CYP 2E1, CYP 2C9, CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 1A2	-

Ginsengul (*Panax ginseng*) se consideră un produs vegetal deseori implicat în interacțiunile cu medicamentele. În studiile *in vitro* s-a constatat capacitatea ginsenoidului potopanatriol de a inhiba unele glucuroniltransferaze (UGT 1A1, 2B7) implicate în metabolismul unor medicamente [10, 21].

În studiile recente s-a demonstrat că ginsenoidele, de rând cu capacitatea de inhibare a citocromului P-450, pot bloca glucuroniltransferazele (enzime ale fazei a II-a de metabolizare) și pot diminua procesele de glucuronizare. Aceste mecanisme pot fi responsabile de interacțiunile dintre ginseng și medicamente [8].

Interacțiunea fitopreparatelor și medicamentelor la nivelul eliminării. Interacțiunile la nivelul eliminării dintre fitopreparate și medicamente pot fi determinate de influența asupra filtrației glomerulare, secreției și reabsorbției tubulare. Multe preparate vegetale sunt utilizate în calitate de diuretice cu mecanism complex și variat. Podbalul (*Arctostaphylos Uva Ursi*), splinuța (*Solidago virgaurea*), păpădia (*Taraxacum officinale*), ienupărul (*Juniperus communis*), coada-calului (*Equisetum arvense*), leușteanul (*Levisticum officinale*), pătrunjelul (*Petroselinum crispum*), sparanghelul (*Asparagus officinalis*), urzica (*Urtica dioica*), lucerna (*Medicago sativa*), utilizate ca plante diuretice, pot crește excreția prin rinichi a altor medicamente [14].

Unele fitopreparate pot intensifica filtrația glomerulară, fără accentuarea eliminării electroliților, iar altele pot exercita acțiune iritantă directă asupra tubilor renali. Lemnul dulce (*Glycyrrhiza glabra*) conține acidul glicirizic, iar metabolitul activ acidul gliceritic

inhibă 11-hidroxisteroid dehidrogenaza renală, cu dezvoltarea pseudoaldosteronismului, cumulara cortizolului în rinichi, stimularea receptorilor aldosteronului, ce conduce la creșterea tensiunii arteriale, retenția sodiului și eliminarea potasiului. Aceste influențe pot intensifica efectul unor medicamente precum digoxina, cu dezvoltarea chiar a reacțiilor adverse [14].

Unele plante medicinale – lucerna (*Medicago sativa*), păpădia (*Taraxacum officinale*), coada-calului (*Equisetum arvense*), urzica (*Urtica dioica*) – conțin cantități importante de potasiu, ce pot cauza hiperkaliemie. Rubarba (*Rheun medicinalis*), utilizată în calitate de purgativ, datorită conținutului mare de acid oxalic, poate conduce la formarea calculilor renali și la alte dereglări renale [14].

În rinichi s-au determinat enzimele metabolismului fazei I (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP3A4, CYP 2E1) și fazei II (UDP-glucuroniltransferaza, N-acetiltransferaza, beta-liaza, alcooldehidrogenaza, MAO, glutatión-S-transferaza, sulfotransferaza, carboxilesteraza), care se pot implica în metabolismul medicamentelor sau pot fi țintă pentru interacțiunile medicamentoase, inclusiv cu fitopreparatele [26, 27].

S-a constatat că conținutul CYP 450 este mai mic decât în ficat, iar activitatea izoenzimelor CYP 450 este mai mare în stratul cortical, decât în cel medular. Astfel, s-a dovedit că izoenzimele CYP 1A1 și 1A2 sunt induse de hidrocarburi aromatice policiclice, cu formare de substanțe cancerigene. Astfel, rozmarinul, prin inducția ambelor izoenzime, iar sunătoarea – prin cea a CYP 1A2, pot influența asupra acestui proces. Izoenzima CYP 2E1 în rinichi este responsabilă de oxidarea paracetamolului în N-acetilbenzochinonimină, metabolit toxic responsabil de efectul nefrototoxic al analgezicului, îndeosebi sub acțiunea inductorilor CYP 2E1 (etanol, testosteron etc.), precum și de oxidarea tropisetronului în forma activă.

Este necesar de menționat că unele plante sunt inductori (sunătoarea, rozmarinul) sau inhibitori (grefrutul, usturoiul) ai CYP 2E1 și teoretic pot influența asupra proceselor metabolice controlate de această izoenzimă. În rinichi s-a demonstrat o importanță a beta-liazei (enzimă mai activă ca în ficat), ce contribuie la trecerea promedicamentului mercaptopurină în 6-mercaptopurină cu acțiune citostatică selectivă la nivelul rinichilor în glomerulonefrita cronică. Această acțiune are importanță clinică prin reducerea efectelor toxice sistemice ale mercaptopurinei. În rinichi pot avea loc și reacții ale fazei II a metabolismului cu participarea UDP-glucuroniltransferazei responsabile de glucuronizarea paracetamolului, morfinei, furosemidului, cloramfenicolului etc. Unele plante pot modifica activitatea

glucuroniltransferazelor, cu consecințe benefice sau nedorite asupra eliminării medicamentelor menționate [26].

Folosirea usturoiului timp îndelungat în doze multiple a relevat o majorare a T_{0,5}, cu reducerea ratei de eliminare. Ultima este determinată și de dezvoltarea leziunilor renale, confirmate prin biomarkeri, histologic și prin microscopie electronică. În procesul de eliminare sunt implicați și unii transportori anionici (OATP 1B), fapt confirmat prin datele că rifampicina, inhibitor puternic al acestei proteine transportoare, a crescut ASC și concentrația plasmatică a atorvastatinei. Dialilsulfuratul din usturoi poate fi implicat în procesele de eliminare a atorvastatinei prin reducerea expresiei hepatice a OATP 1B, cu micșorarea ratei de eliminare a statinei [15].

Concluzii

1. Analiza datelor prezentate denotă că asocierea medicamentelor cu fitopreparatele necesită prudență, argumentare și monitorizare privind eventuala posibilitate de interacțiuni la nivelul absorbției, distribuției, metabolismului și eliminării, cu posibile consecințe clinice.

2. O atenție deosebită necesită asocierea cu medicamentele din diferite grupe farmacologice a produselor vegetale din pojarăniță (*Hypericum perforatum*), usturoi (*Allium sativum*), ginseng (*Panax ginseng*), Ginkgo biloba (*Ginkgo biloba*), lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*) etc.

3. Interacțiunile farmacocinetice dintre fitopreparate și medicamente sunt determinate preponderent de influența asupra sistemelor de transport (P-glicoproteina, OATP, MDR etc.) și izoenzimelor citocromului P-450 (CYP 3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 1A1, 1A2 etc.).

Bibliografie

1. Asdaq S.M., Inamdar M.N. *Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions of Propranolol with Garlic (Allium sativum) in Rats*. In: Evid. Based. Complement. Alternat. Med., 2011: 824042.
2. Bhadra R. et al. *Herb-drug interaction: The importance of communicating with primary care physicians*. In: Australas Med. J., 2015, nr. 8(10), p. 315–319.
3. Borrelli F., Izzo A.A. *Herb-drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum): an update on clinical observations*. In: AAPS J., 2009, Dec., nr. 11(4), p. 710–727.
4. Bushra R., Aslam N., Khan A.Y. *Food-Drug Interactions*. In: Oman Med. J., 2011, Mar., nr. 26(2), p. 77–83.
5. Cho Hyun-Jong, Yoon In-Soo. *Pharmacokinetic Interactions of Herbs with Cytochrome P450 and P-Glycoprotein*. In: Evid. Based. Complement. Alternat. Med., 2015: 736431.
6. Chrubasik-Hausmann S., Vlachoianis J., McLachlan A.J. *Understanding drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum L.): impact of hyperforin content*. In: J. Pharm. Pharmacol., 2018, Feb. 7.

7. Fasinu P.S., Bouic P.J., Rosenkranz B. *An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions*. In: Front. Pharmacol., 2012, Apr. 30, nr. 3, p. 69.
8. Fong S.Y., Gao Q., Zuo Z. *Interaction of Carbamazepine with Herbs, Dietary Supplements, and Food: A Systematic Review*. In: Evid. Based. Complement. Alternat. Med., 2013: 898261. Epub. 2013 Aug 19.
9. Haefeli W.E., Carls A. *Drug interactions with phytotherapeutics in oncology*. In: Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 2014, Jan. 6.
10. He Y.J. et al. *The inhibitory effect of 20(S)-protopanaxatriol (ppt) towards UGT1A1 and UGT2B7*. In: Phytother. Res., 2013, Apr., nr. 27(4), p. 628-632.
11. Izzo A.A., Ernst E. *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review*. In: Drugs, 2009, nr. 69(13), p. 1777-1798.
12. Kelber O., Nieber K., Kraft K. *Valerian: No Evidence for Clinically Relevant Interactions*. In: Evid. Based. Complement. Alternat. Med., 2014: 879396.
13. Mooiman K.D. et al. *Milk thistle's active components silybin and isosilybin: novel inhibitors of PXR-mediated CYP3A4 induction*. In: Drug Metab. Dispos., 2013, Aug., nr. 41(8), p. 1494-1504.
14. Pius S. Fasinu, Patrick J. Bouic, Bernd Rosenkranz. *An Overview of the Evidence and Mechanisms of Herb-Drug Interactions*. In: Front. Pharmacol., 2012, nr. 3, p. 69.
15. Reddy G.D. et al. *Pharmacokinetic interaction of garlic and atorvastatin in dyslipidemic rats*. In: Indian J. Pharmacol., 2012, Mar., nr. 44(2), p. 246-252.
16. Soleymani S. et al. *Clinical risks of St John's Wort (Hypericum perforatum) co-administration*. In: Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 2017, Oct., nr. 13(10), p. 1047-1062.
17. Tsai H.H. et al. *A review of potential harmful interactions between anticoagulant/antiplatelet agents and Chinese herbal medicines*. In: PLoS One, 2013, May 9, nr. 8(5): e64255.
18. Unger M. *Pharmacokinetic drug interactions involving Ginkgo biloba*. In: Drug Metab. Rev., 2013, Aug., nr. 45(3), p. 353-385.
19. Vidushi S. Neergheen-Bhujun. *Underestimating the toxicological challenges associated with the use of herbal medicinal products in developing countries*. In: Biomed. Res. Int., 2013: 804086.
20. Wanwimolruk S., Prachayasittikul V. *Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1)*. In: EXCLI J., 2014, nr. 13, p. 347-391.
21. Wanwimolruk S., Phopin K., Prachayasittikul V. *Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2)*. In: EXCLI J., 2014, nr. 13, p. 869-896.
22. Yang A.K. et al. *Herbal interactions with anticancer drugs: mechanistic and clinical considerations*. In: Curr. Med. Chem., 2010, nr. 17(16), p. 1635-1678.
23. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. Издательство «Практическая Медицина», 2013 г. 270 с.
24. *Клиническая фармакология*. Под редакцией В.Г. Кукеса. М., 2009, 1056 с.
25. Кукес В.Г и др. *Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов*. В: Экспериментальная и клиническая фармакология, 2006, № 2, с. 75-79.
26. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А. *Метаболизм лекарственных средств*. Научные основы персонализированной медицины. ГЭОТАР-Медиа, 2008.
27. Сычев Д.А. и др. *Механизмы фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов: взгляд клинического фармаколога*. В: Биомедицина, 2005, № 1, с. 25-34.

Corina Scutari, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-435, +373-68-687-788,
e-mail: corina.scutari@usmf.md

CZU: 615.2/.3.015

INTERACȚIUNILE FARMACODINAMICE ALE FITOPREPARATELOR ȘI MEDICAMENTELOR

**Veaceslav GONCIAR¹, Corina SCUTARI,
Georgel BACINSCHI², Alexandrina BEȘLIU²**

¹Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Compania farmaceutică Balkan Pharmaceuticals

Rezumat

Interacțiunile farmacodinamice dintre fitopreparate și medicamente se pot solda cu efecte sinergice, antagoniste și/sau aditive cu majorarea, diminuarea și/sau inversarea efectelor terapeutice, cu corecția și/sau apariția reacțiilor adverse, iar în unele cazuri – cu fenomene de intoxicație. Mecanismele care stau la baza interacțiunilor dintre medicamente și fitopreparate pot fi cauzate de: acțiunea asupra unor ținte comune sau diverse; reglarea enzimelor implicate în metabolismul hepatic și cel intestinal și transportorilor, cu influențarea biodisponibilității medicamentelor; modificarea afinității medicamentelor față de receptori; modularea neurotransmisiei; depășirea mecanismelor de rezistență la medicamente ale celulelor microbiene și canceroase; alterarea verigilor patogenetice ale efectelor adverse ale medicamentelor.

Cuvinte-cheie: interacțiune farmacodinamică, fitopreparat, efect sinergic, antagonist sau aditiv, efect advers

Summary

The pharmacodynamic interactions of medicinal herbs and drugs

The pharmacodynamic interactions between herbal products and drugs may result in synergistic, antagonistic and/or additive effects with increasing, diminishing and/or reversing therapeutic effects, correction and/or occurrence of adverse reactions and, in some cases, with intoxication phenomena.