

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 GONCIAR<sup>1</sup>, Corina SCUTARI,  
Georgel BACINSCHI<sup>2</sup>, Alexandrina BEȘLIU<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Catedra de farmacologie și farmacie clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Compania 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.

*Mechanisms that underlie interactions between drugs and herbal products may be caused by: action on common or various targets; regulation of enzymes involved in hepatic and intestinal metabolism, and transporters influencing the bioavailability of drugs; the modification of the affinity of drugs for receptors; the modulation of neurotransmission; the prevention of drug resistance mechanisms of microbial and cancer cells; the alteration of the pathogenetic links of adverse drug effects.*

**Keywords:** pharmacodynamic interaction, herbal products, synergistic, antagonistic and additive effects, adverse effect

## Резюме

### Фармакодинамическое взаимодействие фитопрепаратов и лекарств

Фармакодинамические взаимодействия между фитопрепаратами и лекарствами могут приводить к синергидному, антагонистическому и/или аддитивному эффектам с увеличением, уменьшением и/или извращением терапевтических эффектов, коррекцией и/или возникновением неблагоприятных реакций, а в некоторых случаях и с явлениями интоксикации. В основу взаимодействия лекарств и фитопрепаратов могут лежать следующие механизмы: действие на общие или различные точки приложения; регуляция активности ферментов, участвующих в метаболизме в печени и кишечнике, и транспортеров, влияющих на биодоступность лекарств; изменение сродства лекарств к рецепторам; модуляция нейротрансмиссии; преодоление механизмов лекарственной устойчивости микробных и раковых клеток.

**Ключевые слова:** фармакодинамическое взаимодействие, фитопрепарат, синергидный, антагонистический или аддитивный эффект, нежелательный эффект

## Introducere

Utilizarea preparatelor pe bază de plante în tratamentul complex al maladiilor are o pondere tot mai mare, de aceea sunt necesare date științifice despre raționalitatea, eficacitatea și siguranța asocierii lor cu preparatele medicamentoase. Atenția specialiștilor și medicilor-practicieni este îndreptată tot mai mult asupra problemelor de interacțiune între preparatele pe bază de plante și medicamente. Folosirea medicamentelor pe bază de plante, fie pentru tratament primar, fie în medicina complementară și de alternativă, prin prisma siguranței și eficacității lor a devenit o problemă de sănătate publică.

Până în prezent, a fost dificil să se facă estimări fiabile ale problemelor de sănătate, cauzate de produsele pe bază de plante, din mai multe motive: convingerea că tot ce este natural nu ar putea avea efecte negative; lipsa de comunicare între pacienți și medici cu privire

la utilizarea medicamentelor vegetale; absența unei informații adecvate despre produsele pe bază de plante pe piață; furnizarea de produse contrafăcute.

## Material și metode

Au fost cercetate datele bibliografice (2005-2018) și bazele de date naționale și internaționale relevante privind mecanismele și efectele interacțiunilor farmacodinamice ale fitopreparatelor și medicamentelor.

## Rezultate și discuții

Folosirea concomitentă a preparatelor vegetale și a medicamentelor prescrise poate induce modificări farmacodinamice și farmacocinetice complexe ale medicamentelor administrate [12, 13, 14, 19, 20, 23, 26, 29, 30, 33, 35].

Studiile asupra bazelor de date internaționale au relevat o prevalență a utilizării concomitente a medicamentelor și fitopreparatelor de către pacienții de diferită vârstă între 5,3% și 88,3%. Preparatele pe bază de plante au fost asociate cu circa 70 de medicamente, printre care cele mai frecvente grupe farmacologice au fost: antihipertensivele, beta-adrenoblocantele, blocantele canalelor de calciu, diureticele, hipolipemiantele, anticoagulantele, analgezicele, antidiabeticele, H1-antihistaminicele, antidepresivele, anticoncepționalele orale, antiretroviralele. S-a descris folosirea a circa 100 de plante medicinale, dintre care cel mai frecvent au fost utilizate grepfrutul, pojarănița, Gingko biloba, usturoiul, ginsengul, sunătoarea, echinacea, serenoa reperens, uleiurile de primroză și ghimbir [1, 2, 4, 9, 25].

**Sunătoarea sau pojarănița (*Hypericum perforatum*)** interacționează clinic cu un număr mare de medicamente, inclusiv imunodepresive, anticoncepționale orale, preparate cardiovasculare, antiretrovirale, antitumorale, anxiolitice, antidepresive, anticonvulsivante, anestezice, antidiabetice orale, antimicrobiene, miorelaxante, antimigrenoase, medicamente utilizate la pacienții cu dependență de opioide (metadona), preparate cu influență asupra sistemului respirator, tractului gastrointestinal. Aceste interacțiuni pot fi de ordin farmacocinetic și farmacodinamic [6, 7].

Studiile clinice au relevat că sunătoarea, prin inducția citocromului P450 și/sau P-glicoproteinei, reduce concentrațiile plasmatice și/sau crește clearance-ul la alprazolam, amitriptilină, atorvastatină, clorzoxazonă, ciclosporină, debrisochină, digoxină, eritromicină, fexofenadină, gliclazidă, imatinib, indinavir, irinotecan, ivabradină, mefenitoină, metadonă, midazolam, nifedipină, omeprazol, contraceptive orale, cvazepam, simvastatină, tacrolimus, talinolol, verapamil, voriconazol și warfarină, ceea ce cauzează

reducerea efectelor farmacologice și insuccesul farmacoterapiei. De asemenea, au fost raportate cazuri sau serii de cazuri ce sugerează interacțiuni ale sunătoarei cu vasopresoarele adrenergice, anestezice, bupropion, buspironă, ciclosporină, eletriptan, lope-ramidă, nefazodonă, nevirapină, contraceptive orale, paroxetină, fenprocumonă, prednison, sertralină, tacrolimus, teofilină, tibolonă, triptofan, venlafaxină și warfarină [7, 14].

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 unor neurotransmițători, inclusiv a serotoninei) și flavonoide. Astfel de extracte sunt utilizate pe scară largă pentru tratarea depresiei ușoare și celei moderate. Preparatele din sunătoare au demonstrat siguranță în cazul monoterapiei, iar la asocierea cu alte medicamente, în special cu cele ce 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 inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei; 3) sarcini nedorite la femei în timp ce utilizează anticoncepționalele orale; 4) micșorarea concentrației plasmatică a antiretroviralelor (de exemplu, indinavir, nevirapină) și antitumoralelor (de exemplu, irinotecan, imatinib). Hiperforina, care se consideră responsabilă de acțiunea antidepresivă a sunătoarei, de asemenea este suspectată a fi responsabilă de cele mai multe dintre interacțiunile descrise [7].

Extractele obținute din părțile aeriene ale sunătoarei erau recomandate în mod tradițional pentru o gamă largă de maladii. Cea mai comună indicație a preparatelor din sunătoare (esberic, kiral, nueroplant, movina etc.) este pentru tratamentul depresiei. În mai multe analize ale literaturii s-a estimat că preparatele din pojarăniță au un efect superior față de placebo și efect similar cu medicamentele antidepresive sintetice în tratamentul pe termen scurt al tulburărilor depresive, inclusiv al depresiei majore. S-a demonstrat experimental că sunătoarea, dar în special hiperforina, inhibă recaptarea neurotransmițătorilor precum serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamatul și acidul gamma-aminobutiric [7].

Actualmente, preparatele din sunătoare sunt recomandate în tratamentul depresiilor ușoare și celor moderate. Mecanismul acțiunii antidepresive inițial se considera a fi determinat de naptodianfrone, care acționează ca inhibitori ai monoaminooxidazei. Se presupunea că preparatele din *Hypericum perforatum*,

prin inhibarea acetilcolinesterazei, cresc nivelul de acetilcolină. Efectul sedativ se atribuie prezenței hipericinei, bioflavonoidelor și hiperforinei. În alte studii s-a raportat că preparatele din sunătoare manifestă activitate serotoninergică, acționând ca inhibitori selectivi slabi ai recaptării serotoninei. De asemenea, s-a estimat că compușii activi se comportă ca modulatori ai altor receptori și neuromediatorii, precum noradrenalina și dopamina, acidul gamma-aminobutiric și cel glutamic [6].

Într-un studiu experimental s-a demonstrat că extractul de *Hypericum perforatum*, similar cu imipramina, antidepresiv triciclic, a influențat transcripția genelor la nivelul hipotalamusului. Aceste gene sunt responsabile de transportul intracelular, de sinteza și descompunerea proteinelor, transmiterea impulsului în celule prin modularea proteinelor de legare de calciu și metabolismul glicolitic în mitocondrii. Aceste efecte pot fi asociate cu reglarea imună și inflamatoare, precum și cu protecția neuronilor de leziuni la nivel celular [6].

S-a relatat că preparatele din sunătoare pot stimula producerea de hormoni tiroidieni, dar relevanța clinică nu este certă [6].

Necesită atenție utilizarea concomitentă a preparatelor din sunătoare cu inhibitorii selectivi ai serotoninei, triptofanul și 5-hidroxitriptofanul datorită posibilului sindrom serotoninergic. Organizația americană FDA estimează că sindromul serotoninergic se poate manifesta prin dereglări ale statusului psihic (excitație, halucinații, comă), disfuncții vegetative (tahicardie, labilitatea tensiunii arteriale, hipertermie), dereglări neuromusculare (hiperreflexie, tulburări de coordonare), simptome gastrointestinale (greață, vomă, diaree), iar în cazurile grave poate surveni sindromul neuroleptic malign (hipertermie, rigiditate musculară, instabilitatea sistemului vegetativ și a statutului psihic) [6, 7].

Utilizarea preparatelor ce conțin sunătoare concomitent cu alte plante sub formă de suplimente alimentare poate duce la unele interacțiuni. S-au documentat cazuri de folosire concomitentă a preparatelor din pojarăniță cu plante care au proprietăți sedative pentru potențarea efectelor terapeutice, dar s-au constatat și efecte nedorite, inclusiv la asocierea cu obligeana, calendula, macul de California, ardeul gras, țelina, ginsengul siberian, mușețelul german, hameiul, kava, balsamul de lămâie, salvia, traistacianului, urzica, valeriana, morcovul sălbatic etc. [20].

Prednisonul este un glucocorticoid utilizat în tratamentul afecțiunilor imune ca imunodepresiv. A fost raportat un caz de manie la administrarea concomitentă a sunătoarei și prednisonului la un pacient

care făcea abuz de cocaină și alcool. Atât sunătoarea, cât și prednisonul pot cauza manie la administrarea în monoterapie. Cauza acestei interacțiuni poate fi de origine farmacodinamică, deoarece pojarănuța nu a avut nicio influență asupra farmacocineticii prednisonului la voluntarii sănătoși [7].

Tibolona, un analog de progesteron, noretinodrel care influențează sinteza și metabolismul de estrogeni endogeni, progesteroni și androgeni, este utilizată pentru tratamentul simptomelor menopauzei, pentru preîntâmpinarea și calmarea simptomelor care însoțesc bolile legate de vârstă. A fost raportat un caz al unui pacient sub terapie cu tibolonă timp de doi ani, la care s-a dezvoltat o leziune hepatică de tip mixt, cu coleastăză prelungită, și sindromul de dispariție a ductului biliar în urma unui tratament de 10 săptămâni cu pojarănuța. S-a suspectat că interacțiunea dintre sunătoare și tibolonă poate să fie cauza probabilă a leziunii hepatice [7].

Analiza datelor relatate ne sugerează că preparatele din sunătoare pot fi responsabile de mai multe interacțiuni farmacodinamice, mai frecvent cu consecințe toxicologice, datorită modificării unor parametri farmacocinetici ai medicamentelor utilizate concomitent și interferenței la nivelul membranelor presinaptice (influența asupra eliberării, recaptării și metabolismului mediatorilor) și postsinaptice. Din aceste considerente, folosirea fitopreparatelor din *Hypericum perforatum* în scopuri terapeutice sau a produselor galenice (infuzii, extracte) în alimentație necesită o prudență majoră.

**Valeriana sau odoleanul (*Valeriana officinalis*).** Rizomii și rădăcinile sub formă de infuzie, extract, comprimate sau plantă mărunțită manifestă efect sedativ, anxiolitic, hipnotic, antidepresiv, miorelaxant, spasmolitic, coleretic, crește secreția glandelor tubului digestiv. Efectele sunt cauzate de substanțele biologice active (circa 150 SBA), printre care acidul valerenic, valepotriate și valeranone. Acidul valerenic este un modulator specific alosteric al receptorilor GABA<sub>A</sub>, agonist parțial al 5-HTreceptorilor (subtipul 5a), preîntâmpină inactivarea GABA (mediator important în patogeniza anxietății, convulsiilor și altor procese neurologice) [5, 10, 17].

Acidul valerenic este responsabil de efectul anxiolitic, sedativ, antidepresiv, spasmolitic, miorelaxant. Valepotriatele sunt instabile, iar produsele de degradare (baldrinalele) exercită acțiune sedativă și spasmolitică slabă. Valepotriatele diminuează simptomele dependenței la benzodiazepine, ce permite a considera valeriana ca un remediu în tratamentul acesteia. Acidul valerenic, valeranalul și întregul extract provoca la șoricea un efect sedativ similar cu barbituricele. Efectul sedativ a fost confirmat

prin analiza encefalogramelor. Extractul de valeriană avea un efect anticonvulsivant și anxiolitic dozodependent (100-1000 mg/kg), micșora activitatea motorie a animalelor și prelungea durata somnului indus de tiopental și pentobarbital. Influența asupra sistemului cardiovascular se datorează modulării mecanismelor neuroreglatoare și acțiunii directe asupra automatismului și sistemului conductibil [5, 10, 17].

Studiul influenței extractului de valeriană asupra structurii somnului a relevat inducerea somnului (doze 1000-3000 mg/kg), creșterea frecvenței undelor delta, fără a modifica durata de veghe și a fazei REM. S-a demonstrat și acțiunea protectivă a extractului de valeriană față de toxicitatea beta-amiloidului, fapt ce denotă despre posibilitatea corecției dereglărilor cognitive la bolnavii cu maladia Alzheimer [24].

**Melisa (*Melissa officinalis*).** Infuzia, extractul, comprimatele, materia pură de melisă exercită acțiune sedativă, anxiolitică, antidepresivă, miorelaxantă, anticonvulsivantă, spasmolitică, antiaritmică, antihipertensivă și antivomitivă. Componentii uleiurilor eterice, citralul, cariofilenul, geraniolul, linaloolul, neralul în asociere cu terpenozii, glicozidii, evgenolul, acidul benzilic și acizii fenolcarbonici determină efectul antimicrobian, antiviral și antiinflamator. Componentii activi ameliorează digestia, cresc secreția enzimelor digestive, exercită efect coleretic moderat și contribuie la restabilirea microflorei saprofite. Componentii uleiurilor eterice terpenozii, acidul ferulic, rozmarinic, salicilic ameliorează funcția epitelului ciliat, reduc viscozitatea sputei și facilitează eliminarea ei, cresc termoliza, cu micșorarea febrei (dilatarea vaselor pielii, transpirație). La utilizarea topică, preparatele melisei exercită acțiune analgezică, antiinflamatoare, antipruriginoasă, antimicrobiană, antivirală. Uleiurile eterice și vitaminele B1, B2 și C, microelementele influențează benefic asupra SNC. Potasiul, geraniolul, acizii fenilcarbonici au efect benefic asupra cordului – inclusiv efect cronotrop negativ – și asupra tonusului vascular [11, 16].

Melisa inhibă, posibil, acetilcolinesteraza din SNC și influențează M și N-colinoreceptorii din cortex. Uleiul eteric de melisă la inhalare manifesta efect sedativ la animalele de laborator, extractul hidroalcoolic determină efect sedativ dozodependent, iar în doza de 3-6 mg/kg – efect hipnotic și creșterea efectului pentobarbitalului. Uleiul eteric la administrarea intraperitoneală nu a provocat efect sedativ și hipnotic, dar aceste efecte se manifestau la utilizarea internă în doze peste 3,2 mg/kg [11, 16].

**Usturoiul (*Allium sativum*).** Produsele din usturoi sunt recunoscute, inclusiv prin studii științifice,

ca remedii cu posibilă acțiune cardioprotectoare, antihipertensivă, antioxidantă, antimicrobiană, hipolipemiantă și hipoglicemiantă, benefice în tratamentul maladiilor cardiovasculare, diabetului zaharat, aterosclerozei, aritmiilor, trombozelor. Utilizarea concomitentă a homogenatului de usturoi în doze de 125 și 250 mg/kg cu propranololul a redus efectiv tensiunea arterială sistolică, nivelul colesterolului, trigliceridelor și glucozei. S-a demonstrat că acțiunea antioxidantă este determinată de creșterea activității antioxidantilor endogeni și de diminuarea perturbărilor oxidative prin creșterea sintezei antioxidantilor sau micșorarea generării formelor reactive ale oxigenului. Acest efect al usturoiului s-a manifestat la modelarea infarctului miocardic prin isoprenalină. Asocierea usturoiului cu captoprilul și hidroclorotiazida a îmbunătățit funcțiile cordului la șobolani cu infarct miocardic [3].

În studii experimentale s-a constatat că usturoiul în asociere cu propranololul a potențat acțiunea cardioprotectoare la animalele cu infarct miocardic și acțiunea antihipertensivă la cele hipertensive. Aceste efecte s-au asociat cu creșterea biodisponibilității propranololului [3].

Preparatele din usturoi conțin o mare varietate de compuși organosulfurici: S-alilcisteina (S-ALC), N-acetilcisteina (NAC) și S-alilmercaptocisteina (S-AMC), derivați de aliin. La dereglarea integrității usturoiului se formează alicina, care se considera principiul activ, dar studiile 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 realizarea unor concentrații superioare de S-ALC și S-AMC. Cercetările experimentale au demonstrat că usturoiul a crescut parametrii farmacocinetici (C<sub>max</sub> 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<sub>0,5</sub>, de rând cu o diminuare a vitezei de absorbție, dar cu C<sub>max</sub> identice atinse în timp. Efectul respectiv al usturoiului poate fi determinat de inhibarea enzimelor sau de modificarea fluxului hepatic [3, 22].

Asocierea usturoiului în doze moderate (250 mg/kg) cu propranololul în ischemia miocardică indusă prin isoprenalină a demonstrat efecte cardioprotectoare prin diminuarea stresului oxidativ, preponderent prin micșorarea formării și/sau creșterea captării radicalilor liberi ai oxigenului datorită S-ALC și S-AMC, produse intermediare cu proprietăți antioxidante. Aceste date au fost confirmate prin

studii biochimice (micșorarea lactatdehidrogenazei și creatinfosokinazei) și histologice, care au relevat păstrarea integrității membranelor cardiomiocitelor. Concomitent s-au determinat modificări benefice în nivelul colesterolului, trigliceridelor și glucozei, ameliorarea parametrilor hemodinamici și electrocardiografici. Astfel, s-a concluzionat că usturoiul prin amplificarea sistemului antioxidant endogen, iar propranololul prin micșorarea producerii radicalilor liberi ai oxigenului pot menține integritatea membranei cardiomiocitelor, prevenind astfel disfuncția cardiacă.

Totodată, dozele mari de usturoi (500 mg/kg) pot fi responsabile de perturbări biochimice și histologice cauzate de faptul că alicina nu se transformă complet în S-ALC și S-AMC, substanțe antioxidante. Un șir de studii au demonstrat că dozele mari de usturoi influențează negativ asupra mucoasei gastrice și celei intestinale. Astfel, interacțiunea dintre propranolol și usturoi poate avea efecte benefice din punct de vedere farmacodinamic și farmacocinetic la doze moderate și efecte nedorite la cele mari, îndeosebi la doze multiple, preponderent datorită interacțiunii farmacocinetice [3, 22].

Usturoiul interacționează de asemenea cu clorpropamida, fluindiona, ritonavirul și warfarina, clorzoxazona [14].

Utilizarea extractului apos din usturoi (500 mg/kg) cu glibenclamida 0,25 și 0,5 mg/kg la șobolani, în experiențe acute și cronice, a demonstrat creșterea efectului hipoglicemiant, fapt ce impune prudență în monitorizarea efectului terapeutic cu minim de reacții adverse [21].

Folosirea usturoiului a câte 4-10 g/zi nu interacționează negativ cu nitrații și warfarina și poate oferi un beneficiu independent în ameliorarea nivelului HDL-colesterolului [15].

Usturoiul mai este folosit pentru efectul său antiagregant și fibrinolitic la pacienții cu boli cardiovasculare. S-a constatat că principiile active din usturoi inhibă agregarea plachetară indusă de collagen. Din aceste considerente, trebuie evitat riscul de sângerare la persoanele ce folosesc anticoagulante sau antiagregante. Suplimentele de usturoi trebuie întrerupte cu aproximativ 10 zile înainte de procedurile chirurgicale, îndeosebi la pacienții care folosesc acid acetilsalicilic sau warfarină [26].

În baza celor relatate, putem concluziona că preparatele din *Allium sativum* și suplimentele alimentare, de rând cu efectele farmacologice importante, pot prezenta interacțiuni cu o gamă variată de medicamente mai mult sau mai puțin semnificative clinic, ce necesită a fi luate în considerație la tratamentul pacienților.

**Ginkgo biloba.** Frunzele de *Ginkgo biloba* au o compoziție foarte complexă, care cuprinde: flavone și flavonoli – derivați de kemferol, cvercitol și luteolină și glicozidele corespunzătoare; biflavonoide – bilobetina, ginkgetina, izoginkgetina; proantocianidoli; taninuri catehinice. Derivații terapeuticici sunt reprezentați de monoterpene, sescviterpene (bilobalid în proporție de 0,02–0,06%), diterpene (ginkgolidele A, B, C, J, M în proporție de 0,06–0,2%), steroli. Derivații acidului anacardic și analogii acestuia, care au primit denumirea de *acizi ginkgolici*, sunt în proporție de 1–2% și sunt puternic alergeni. Frunzele și fructele conțin derivați de acizi grași saturați și nesaturați, acizi alifatici, hidroxiacizi și aminoacizi. Preparatele din *Ginkgo biloba*, prin componenții lor activi, manifestă un șir de efecte farmacologice [28, 32].

Extractele de frunze de *Ginkgo biloba* sunt remedii populare pe bază de plante pentru tratamentul mai multor maladii ale sistemului nervos central și celui periferic. Ele sunt folosite sistematic de către persoanele în vârstă care utilizează de asemenea multe alte medicamente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, reumatismului, insuficienței cardiace etc., cu care sunt posibile potențiale interacțiuni. Studiile preclinice ale extractelor de diferită calitate și standardizare au relevat unele interacțiuni de ordin farmacocinetic la doze peste 240 mg/zi prin inhibiție și inducție a enzimelor metabolice și sistemelor de transportatori. Interacțiunile farmacocinetice la doze zilnice de până la 240 mg/zi de preparate standardizate de *Ginkgo biloba* par a fi sigure, iar la utilizarea preparatelor slab standardizate, din componența mai multor suplimente alimentare, se pot remarca interacțiuni medicamentoase imprevizibile [28].

*Ginkgo biloba* scade concentrațiile plasmatice de omeprazol, ritonavir și tolbutamidă. Mai multe cazuri clinice au indicat interacțiuni între ginkgo cu antiepilepticele, acidul acetilsalicilic, diureticele, ibuprofenul, risperidona, rofecoxibul, trazodona și warfarina [14].

*Ginkgo biloba* este una dintre cele mai vechi plante utilizate în bolile cardiovasculare, cerebrovasculare sau în insuficiența vasculară periferică, impotență, disfuncții ale urechii interne, retinopatie, sindromul premenstrual, stres, depresie, demență. Folosirea concomitentă a *Ginkgo biloba* cu antiagregantele, anticoagulantele, antitromboticele poate crește riscul de sângerare, cu pericol de hematoame și hemoragie intracraniană [26, 34].

**Ginsengul (*Panax ginseng*)** este o plantă utilizată frecvent de pacienți cu scop curativ și profilactic, datorită unui conținut bogat de compuși triterpenoizi (peste 50). Ginsenozidele sau saponine-

le ginsenoide sunt cei mai importanți componenți ai ginsengului și sunt clasificate în funcție de tipul agliconilor în protopanaxadioli și protopanaxatrioli. Ginsenozidele diferă prin tipul de aglicon, părțile de zahăr, numărul de zaharuri și locul lor de fixare. Diversitatea structurală a ginsenozidelor poate contribui la multiplele efecte farmacologice ale ginsengului și la utilizarea în tratamentul cancerului, diabetului, inflamației, stresului, maladiilor sistemelor imunitar și cardiovascular și SNC. Ginsenozidele, în funcție de tipul lor, pot manifesta efecte atât de stimulare, cât și de sedare a SNC [31].

Abuzul de ginseng poate cauza hipertensiune arterială, modificări de comportament și diaree. Preparatele din această plantă pot fi contaminate cu unele elemente, precum germaniul, cu efect nefrototoxic prin deteriorarea celulelor de la nivelul segmentului ascendent al ansei Henle. Aceasta va determina diminuarea capacității de reacție la diureticele de ansă. Ginsengul la administrarea concomitentă cu warfarina a redus timpul de protrombină, cu antidiabetice – a dus la dezvoltarea hipoglicemiei. Datorită conținutului de ginsenozide cu structură steroidă similară testosteronului, estrogenilor, glucocorticoizilor, el poate produce efecte similare cu cele ale estrogenilor. Din aceste considerente, ginsengul nu trebuie utilizat de către femeile însărcinate sau care urmează terapie de substituție hormonală. La gravidele ce au folosit ginseng în timpul gravidității s-a constatat decesul nou-născuților [26].

Ginsengul în asociere cu fenelzina poate cauza dereglări de somn, cefalee, iritarea conjunctivei, halucinații vizuale, iar la utilizarea pe fundalul vaccinării antigripale poate cauza somnolență, amețeli. De asemenea, el poate interacționa cu fenelzina și warfarina [26].

**Alte plante medicinale.** Utilizarea warfarinei în tratamentul pacienților cu fibrilație atrială nevalvulară timp de șase luni, care concomitent foloseau alimente cu ingrediente din plante (circa 50% din bolnavi), a dovedit un control suboptim al efectului anticoagulant la pacienții care consumau usturoi, ceai verde, papaia, berberină, ginseng de cel puțin patru ori pe săptămână [8].

H.H. Tsai și coaut. (2013) au evidențiat circa 306 interacțiuni între anticoagulate / antiagregante și plantele medicinale, iar în 194 de cazuri s-au menționat gradul de severitate (moderat, major) și mecanismele de interacțiune. Astfel, s-a constatat că majoritatea (155 sau 79,9%) interacțiunilor au fost atribuite unor mecanisme farmacodinamice, 8,3% – unor mecanisme farmacocinetice, și 11,3% au fost determinate de ambele mecanisme. Cele mai multe dintre interacțiunile farmacodinamice s-au

datorat efectului aditiv anticoagulant/antiagregant. De exemplu, cuișoara (*Eugenia caryophyllata*), gheara pisicii (*Uncaria tomentosa*) și ghimbirul (*Zingiber officinale*) au diminuat agregarea trombocitelor datorită inhibării activității ciclooxygenazei și tromboxan sintetazei. În același timp, lucerna (*Medicago sativa*) și ceaiul verde (*Camellia sinensis*) pot antagoniza efectele anticoagulante ale warfarinei datorita prezenței vitaminei K în aceste produse.

În circa 90 de interacțiuni s-a estimat că asocierea plantelor cu anticoagulantele sau antiagregantele ar duce la un risc crescut de hemoragie. Astfel, salvia (*Salvia miltiorrhiza*), angelica (*Angelica sinensis*), ghimbirul (*Zingiber officinale*) și lemnul dulce (*Glycyrrhizae uralensis*) au fost documentate de a avea interacțiuni importante cu anticoagulantele sau antiagregantele, cu efecte adverse severe sau chiar cu pericol pentru viață. În câteva articole s-a raportat că țelina, folosită frecvent ca produs alimentar, crește pericolul de sângerare la utilizarea concomitentă cu anticoagulantele sau antiagregantele. Deși nu s-a descris raționalitatea sau mecanismul potențial al acestei interacțiuni, este necesară precauția la folosirea țelinei [27].

Într-un șir de studii s-a demonstrat că plantele medicinale ar putea scădea eficacitatea anticoagulantelor și antiagregantelor plachetare. Astfel, agrimoniul (*Agrimonia Eupatoria*), smirna (*Commiphora myrrha*) și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) au fost documentate că reduc eficiența warfarinei, iar piperul (*Piper nigrum*) și canabisul (*Cannabis sativa*) – pe cea a acidului acetilsalicilic. Date contradictorii au fost raportate referitor la interacțiunile dintre lucernă, ginsengul asiatic (*Panax ginseng*), ceaiul verde și ginsengul siberian și anticoagulantele sau antiagregantele plachetare, relevate atât prin micșorarea efectelor lor, cât și prin creșterea riscului episoadelor de sângerare [27].

În baza datelor relatate se estimează că administrarea concomitentă a anticoagulantelor și antiagregantelor cu preparatele din plante menționate, la pacienții cu boli cardiovasculare sau cerebrovasculare, poate avea un risc datorită creșterii sau reducerii efectelor farmacologice. Din aceste considerente, medicii și farmaciștii trebuie să discute și să comunice pacienților despre utilizarea corectă a produselor vegetale cu anticoagulantele sau antiagregantele plachetare, pentru a evita potențialele riscuri de sângerare sau tromboză din cauza interacțiunilor respective [27].

Interacțiunile dintre medicamentele antitumorale și plante pot fi determinate de inducția enzimelor de metabolizare și a sistemelor de transport prin influența fitopreparatelor asupra receptorilor

nucleari X-pregnani, androstan și ai vitaminei D. Printre plantele detectate în astfel de interacțiuni se află kava-kava, ginsengul, usturoiul, echinacea, cvercetina, beta-carotenul, vitaminele [18].

Ceaiul verde dereglează utilizarea tiaminei. Este un antagonist al alcoolului, cu micșorarea acțiunii lui și posibilitatea dezvoltării dereglărilor cognitive [20, 26].

Romanița potențează acțiunea sedativelor (odolean, kava-kava), opioidelor, alcoolului. Muștelul poate potența efectul sedativ al antiepilepticilor și poate influența asupra funcțiilor cognitive. Ghimbirul (*Gingiberium*) și trifoiul roșu (*Trifolium pratense*) interacționează cu warfarina, cresc timpul de coagulare și posibilitatea hemoragiilor. Kava-kava și piperul potențează acțiunea benzodiazepinelor, alcoolului, barbituricelor și antiepilepticilor. Sunt antagoniste ale dopaminei și reduc eficacitatea levofopei, interacționează cu alprazolamul, cu dezvoltarea comei. Lucerna, prin conținutul de vitamina K, se manifestă ca antagonist al anticoagulantelor indirecte, iar prin conținutul de saponine micșorează absorbția fierului, cu pericolul de dezvoltare a anemiei feriprive [20, 26].

Plantele medicinale care pot provoca hemoragii sunt usturoiul, Ginkgo biloba, ginsengul, lucerna, angelica, afinele, iar aritmii cu creșterea QT – aloe vera, echinacea, Ginkgo biloba, ginsengul, lemnul dulce, oleandru, rodiola, sunătoarea [26].

Potențialul de interacțiuni medicamentoase *in vivo* este de multe ori dedus din studiile *in vitro*, corelarea rezultatelor a dat rezultate fiabile în anumite cazuri și dificil de prezis, cu un grad de semnificație clinică diferită. Interacțiunea produselor pe bază de plante cu enzimele hepatice poate duce de asemenea la efecte farmacodinamice, leziuni specifice ale ficatului induse de agenții fitochimici, hepatită acută și cronică, insuficiență hepatică, tulburări venooculative, ciroză hepatică, colestază, necroză hepatică zonală sau difuză și steatoză. Mecanismul leziunilor hepatice poate consta din formarea metaboliților toxici prin bioactivarea de citocromul P-450, dezvoltarea stresului oxidativ, lezarea mitocondriilor și inducerea apoptozei [20].

Extractul de păducel (*Crataegus spp.*) este frecvent utilizat în tratamentul anginei pectorale, insuficienței cardiace congestive cronice, bradiaritmii și insuficienței cerebrale datorită efectului inotrop pozitiv și vasodilatator, cu reducerea post-sarcinii și ameliorarea perfuziei miocardului. S-a constatat că păducelul crește activitatea digitalicelor, iar utilizarea concomitentă necesită monitorizare, pentru a preveni efectele toxice. Păducelul de asemenea, prin inhibarea biosintezei tromboxanului A2, ar putea

crește riscul de sângerare la pacienții tratați cu antiagregante sau anticoagulante. Din cauza absenței datelor suplimentare de siguranță și eficacitate, utilizarea preparatelor din păducel la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică și/sau care urmează tratament cu medicamente inotrop pozitive necesită precauție și monitorizare [26, 34].

Utilizarea îndelungată de echinacee poate cauza sau potența efectele hepatotoxice ale altor medicamente (de exemplu, statine, fibrați, acid nicotinic sau amiodaronă) [26].

Lemnul dulce, utilizat în calitate de expectorant, este un component al siropurilor antitusive. S-a estimat că fitopreparatul poate duce la pseudoaldosteronism cu hipokaliemie, hipertensiune arterială,

edeme și ar putea reduce eficacitatea medicamentelor antihipertensive. Hipokaliemia indusă de lemnul dulce poate crește riscul de aritmii ventriculare, în special torsada de vârf. Planta poate potența efectele spironolactonei și digoxinei. La asocierea cu antidiabeticele, poate micșora eficacitatea acestora datorită efectului hiperglicemiant al preparatului vegetal. Lemnul dulce, prin capacitatea de a inhiba trombina și agregarea plachetară, poate crește riscul de sângerare în combinație cu antiagregantele și anticoagulantele [26].

Interacțiunile farmacodinamice dintre fitopreparate și medicamente au fost sumate în tabelul ce urmează.

Interacțiunile farmacodinamice dintre fitopreparate și medicamente (după Pius S. et al., 2012)

Planta medicinală	Ingredientele active	Indicații	Mecanismul de acțiune	Medicamentele cu care poate interacționa
<i>Vaccinium macrocarpon</i>	Antocianide, flavonoide	Antioxidant	Conținut de vitamina K	Warfarina
<i>Ternstroemia pringlei</i>	Uleiuri esențiale: monoterpene	Sedativ	Sinergism cu sedative	Sedative, hipnotice
<i>Aspilia africana</i>	Alcaloizi, tanine	Malaria	Antagonism	Artemisinina, clorochina
<i>Digitalis lanata</i>	Acetildigoxina, digitalina, digoxina, digitoxina, gitalina, lanatoside	Cardiotonic	Acțiune inotrop pozitivă	Cardiovasculare
<i>Anabasis sphylla</i>	Anabasine	Relaxant al musculaturii striate	Agonist al N-colinoreceptorilor, iar la doze mari produce un bloc depolarizant	Miorelaxante
<i>Anisodus tanguticus</i>	Anisodine, Anisodamine	În tratamentul acut al șocului discirculator	Anticolinergic	Colinomimetice
<i>Adonis vernalis</i>	Adoniside,	Cardiotonic	Cardiostimulator	Cardiovasculare
<i>Areca catechu</i>	Arecoline	Miorelaxant	Acțiune colinergică directă	Agenți colinergici, medicamente SNC
<i>Peumus boldus</i>	Boldine	Indigestie, constipație, maladii hepatice	Diuretic, coleretic, colagog	Diuretice, laxative
<i>Rhamnus purshiana</i>	Antracene, glicozide	Laxativ	Crește motilitatea gastrointestinală	Medicamente administrate oral
<i>Larrea tridentata</i>	Lignane, flavonoide, uleiuri volatile, aminoacizi	Varicelă, durere, scădere în greutate	Activitate estrogenică, hepatotoxicitate	Steroizi
<i>Lyceum barbarum</i>	Glicoproteine, polizaharide, vitamina C	Diabet zaharat, maladii hepatice și renale	Efect hipoglicemiant și imunostimulator	Hipoglicemiante, imunodepresive
<i>Salvia miltiorriza</i>	Tansinone, compuși fenolici	Maladii cardiovasculare	Efect vasodilatator, antiagregant	Warfarina, vasodilatatoare, antiagregante
<i>Angelica sinensis</i>	Fitoestrogeni, flavonoide, cumarine	Maladii ginecologice și circulatorii	Efect estrogenic, vasodilatator, antiinflamator	Contraceptive, vasodilatatoare, anticoagulante, antiagregante
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Harpagofite, cumbene	Dureri musculare și artralгии	Efect antiinflamator, antiaritmie, inotrop pozitiv	Antiaritmice
<i>Echinacea species</i>	Alkamide, fenoli, polizaharide	Infecții respiratorii	Imunostimulator	Imunodepresive
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Alcaloizi flavonoide, saponine	Diabet zaharat, hipercolesterolemie	Efect hipolipemiant, hipoglicemiant, colagog	Antidiabeticele orale



Planta medicinală	Ingredientele active	Indicații	Mecanismul de acțiune	Medicamentele cu care poate interacționa
<i>Tanacetum parthenium</i>	Partenolide, tanetina	Cefalee, febră, artrite	Inhibarea eliberării serotoninei și prostaglandinelor ce alterează funcția plachetelor	Antiagregante, anticoagulante
<i>Allium sativum</i>	Alline	Hipercolesterolemia, prevenirea arteriosclerozei	Efect antihipertensiv, hipoglicemiant, antiagregant, hipolipemiant	Propranolol, antidiabetice orale, anticoagulante
<i>Zingiber officinale</i>	Zingerone, gingeroli	Dispepsie	Antiemetic, antiagregant, antiulceros	Diclofenac, anticoagulante
<i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgo)	Flavonoide, ginkgolide, acid ginkgolic	Cardioprotector, antioxidant	Alterarea funcțiilor plachetare	Anticoagulante, antiagregante
<i>Panax ginseng</i> (Ginseng)	Triterpene saponine (ginsenozide)	Stimularea proceselor energetice și plastice, efect antistres	Efect imunomodulator, hipoglicemiant	Imunodepresive, antidiabetice orale
<i>Chelidonium majus</i>	Alcaloizi	Dispepsie	Hepatotoxicitate	Preparate dependente de metabolismul hepatic
<i>Camellia sinensis</i> (Ceaiul verde)	Polifenoli, cafeina	Maladii cardiovasculare, prevenția cancerului	Efect antioxidant, stimulant al SNC, hipolipemiant	Sedative, hipnotice, anxiolitice
<i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (Guar gum)	Galactoman-nan, lipide, saponine	Diabet zaharat, obezitate, hipercolesterolemie	Efect hipoglicemic, hipolipemiant	Antidiabetice orale
<i>Callilepis laureola</i> (Impila)	Atractilozide	Maladii gastrointestinale, fertilitate,	Hepatotoxicitate	Preparate dependente de metabolismul hepatic
<i>Lycopodium serratum</i>	Tetrahidropalmatine	Sedativ, analgezic	Hepatotoxicitate	Remedii cu influență asupra SNC
<i>Piper methysticum</i> (Kava)	Kavapirone	Anxietate, insomnie	Efect anxiolitic, anestetic, miorelaxant	Sedative, hipnotice, anxiolitice
<i>Catha edulis</i> (Khat)	Catinone	Energizant	Efect stimulant asupra SNC, simpatomimetic indirect	Antihipertensive, antiaritmice, vasodilatatoare
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Acid glicirizinic	Ulcer gastric, inflamație	Efect antiulceros, mineralocorticoid expectorant, antiinflamator	Diuretice, antihipertensive
<i>Ephedra</i>	Efedrine	Micșorarea masei corporale	Hepatotoxicitate	Preparate cu influență asupra SNC
<i>Carica papaya</i> (Papaya)	Papaina	Maladii gastrointestinale	Alterarea funcțiilor plachetelor	Anticoagulante, antihipertensive
<i>Mentha pulegium</i> (Pennyroyal)	Pulgenone	Abortifacient, herbal tonic	Hepatotoxicitate	
<i>Heliotropium species, senecio species, symphytum crotalaria</i> (Pyrrolizidines)	Pirrolizidine alcaloizi	Ceaiuri de plante și clisme	Hepatotoxicitate	Preparate dependente de metabolismul hepatic
<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Siberian ginseng)	Eleuterozide	Deficit de energie și de memorie, stres, disfuncții sexuale masculine	Efect imunomodulator, antiinflamator, antitumoral	Imunodepresive
<i>Glycine max</i> (Soia)	Fitoestrogeni	Simptome menopauzale, prevenirea maladiilor și cancerului	Efect hepatoprotector, antiosteoporotic	Contraceptive
<i>Tamarindus indica</i> (Tamarind)	Saponine, flavonoide, sescviterpene, tanine	Maladiile stomacului	Alterarea funcțiilor plachetelor	Anticoagulante
<i>Atropa belladonna</i> (Deadly nightshade)	Atropina	Diminuarea motilității, maladii gastrointestinale	Efect anticolinergic	Colinomimetice

Planta medicinală	Ingredientele active	Indicații	Mecanismul de acțiune	Medicamentele cu care poate interacționa
<i>Camellia sinensis</i> , <i>Thea species Theo-broma cacao</i>	Cafeina	Stimulant SNC	Efect stimulant asupra SNC	Preparate cu influență asupra SNC
<i>Cissampelos pareira</i> (Velvet)	Cisampeline	Relaxarea musculaturii scheletice	Efect miorelaxant	Miorelaxante
<i>Convallaria majalis</i>	Convalatoxine	Insuficiență cardiacă	Efect cardi tonic	Preparate cardiovasculare
<i>Rauwolfia canescens</i> ; <i>Rauwolfia serpentina</i>	Deserpidine, rezerpine	Ca antihipertensive, tranchilizante	Efect antihipertensiv	Preparate cardiovasculare
<i>Octea glaziovii</i>	Glasirovine	Ca antidepresive	Efect antidepresant	Preparate cu influență asupra SNC
Black henbane, stinking nightshade, henpin	Hiosciamine	Maladii gastrointestinale	Efect anticolinergic	Preparate colinergice
Khetin	Kheltin	Astm	Bronhodilatator	Preparate antiastmatice
Ouabain tree	Ouabaina	Insuficiență cardiacă	Cardi tonic	Preparate cardiovasculare
Calabar bean	Fisostigmina		Inhibitor al colinesterazei	Preparate colinergice
Jaborandi, Indian hemp	Pilocarpina		Efect M-colinomimetic	Preparate colinergice
White false hellebore	Protoveratrine A, B	Antihipertensive	Efect antihipertensiv	Preparate cardiovasculare
Squill	Scillarina A	Cardiotonice	Efect sedativ	Preparate cardiovasculare
Jimsonweed	Scopolamina	Sedative	Efect sedativ	Preparate cardiovasculare
Yohimbe	Yohimbine	Afrodiziac	Efect vasodilatator	Preparate cardiovasculare

## Concluzii

1. Interacțiunile farmacodinamice dintre fitopreparate și medicamente se pot solda cu efecte sinergice, antagoniste și/sau aditive, cu majorarea, diminuarea și/sau inversarea efectelor terapeutice, corecția și/sau apariția reacțiilor adverse, iar în unele cazuri – cu fenomene de intoxicație.

2. Mecanismele care stau la baza interacțiunilor dintre medicamente și fitopreparate pot fi determinate de: acțiunea asupra unor ținte comune sau diverse; reglarea enzimelor implicate în metabolismul hepatic și cel intestinal; modificarea afinității medicamentelor față de receptori; modularea neurotransmisiei etc.

## Bibliografie

1. Agbabiaka T.B. et al. *Concurrent Use of Prescription Drugs and Herbal Medicinal Products in Older Adults: A Systematic Review*. In: *Drugs Aging*, 2017, Dec., nr. 34(12), p. 891-905.
2. Amadi C.N., Mgbahurike A.A. *Selected Food/Herb-Drug Interactions: Mechanisms and Clinical Relevance*. *Am. J. Ther.*, 2018, Jul/Aug., nr. 25(4), p. e423-e433.
3. 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.
4. Awortwe C. et al. *Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients*. In: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2018, Apr., nr. 84(4), p. 679-693.
5. Benke D. et al. *GABA-A receptors as in vivo for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts*. In: *Neuropharmacology*, 2009, nr. 56, p. 174-181.
6. Bongiorno P., LoGiudice P. *Hypericum u депрессия*. In: *Natural Medicine Journal*, 2010, nr. 2(12), p. 3-9.
7. 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.
8. Chan H.T. et al. *Effect of herbal consumption on time in therapeutic range of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation*. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2011, Jul, nr. 58(1), p. 87-90.
9. Choi J.G. et al. *A Comprehensive Review of Recent Studies on Herb-Drug Interaction: A Focus on Pharmacodynamic Interaction*. In: *J. Altern. Complement. Med.*, 2016, Apr., nr. 22(4), p. 262-279.
10. Dietz B.M. et al. *Valerian extract and valerianic acid are partial agonists of the 5-HT<sub>5a</sub> receptor in vitro*. In: *Brain Res. Mol.*, 2005, nr. 138(2), p. 191-197.
11. De Sousa A.C. et al. *Melissa officinalis L essential oil: antitumoral and antioxidant activities*. In: *J. Pharm. Pharmacol.*, 2004, nr. 56(5), p. 677-681.
12. 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.
13. Haefeli W.E., Carls A. *Drug interactions with phytotherapeutics in oncology*. In: *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2014, Jan. 6.

14. 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.
15. Kanji S. et al. *Interactions of commonly used dietary supplements with cardiovascular drugs: a systematic review*. In: *Syst. Rev.*, 2012, May 31, nr. 1, p. 26.
16. Kennedy D.O. et al. *Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of Melissa officinalis (Lemon Balm)*. In: *Psychosom. Med.*, 2004, nr. 66(4), p. 607-613.
17. Khom S. *Valerenic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: Molecular mechanism and subunit*. In: *Neuropharmacology*, 2007, № 34, p. 45-49.
18. Meijerman I., Beijnen J.H., Schellens J.H. *Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction*. In: *Oncologist.*, 2006, Jul-Aug., nr. 11(7), p. 742-752.
19. Mouly S. et al. *Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort?* In: *Pharmacol. Res.*, 2017, Apr., nr. 118, p. 82-92.
20. 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.
21. Poonam T., Prakash G.P., Kumar L.V. *Influence of Allium sativum extract on the hypoglycemic activity of glibenclamide: an approach to possible herb-drug interaction*. In: *Drug Metabol. Drug Interact.*, 2013, nr. 28(4), p. 225-230.
22. 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.
23. Sarfaraj Hussain. *Patient Counseling about Herbal-Drug Interactions*. In: *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.*, 2011, nr. 8(55), p. 152-163.
24. Shinomiya K. *Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats*. In: *Acta Med. Okayama*, 2005, nr. 59(3), p. 89-92.
25. 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.
26. Tachjian A., Maria V., Jahangir A. *Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases*. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, February 9, nr. 55(6), p. 515-525.
27. 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.
28. Unger M. *Pharmacokinetic drug interactions involving Ginkgo biloba*. In: *Drug Metab. Rev.*, 2013, Aug., nr. 45(3), p. 353-385.
29. 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.
30. Wang C.Z., Calway T., Yuan C.S. *Herbal Medicines as Adjuvants for Cancer Therapeutics*. In: *Am. J. Chin. Med.*, 2012, nr. 40(4), p. 657-669.
31. Wee J.J., Mee Park K., Chung A.S. *Biological Activities of Ginseng and Its Application to Human Health*. Chapter 8. In: Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press, 2011.
32. 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.
33. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. Издательство «Практическая Медицина», 2013 г. 270 с.
34. Кобалава Ж.Д. *Клинические аспекты проблемы лекарственных взаимодействий в кардиологии*. *Практическая ангиология*, 2005.
35. 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/.3.015.2:634.323.5

## INTERACȚIUNILE DINTRE GREPFRUT ȘI MEDICAMENTE

**Veaceslav GONCIAR<sup>1</sup>, Corina SCUTARI,  
Georgel BACINSCHI<sup>2</sup>, Alexandrina BEȘLIU<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>Catedra de farmacologie și farmacie clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Compania Farmaceutică Balkan Pharmaceuticals

### Rezumat

Asocierea dintre medicamente și produsele din grepfrut necesită prudență și monitorizare strictă, pentru evitarea consecințelor imprevizibile. Interacțiunile de tip farmacocinetic sunt determinate de influențarea sistemelor de transport la nivelul intestinului, proceselor de metabolizare la primul pasaj intestinal și cel hepatic, cu modificarea parametrilor farmacocinetici, responsabili ulterior de modificarea efectelor farmacologice sau survenirea reacțiilor adverse. Grepfrutul prezintă interacțiuni cu semnificație clinică cu preparatele cardiovasculare (antihipertensive, antianginoase, antiaritmice), hipolipemiente, psihotrope (analgice, antipsihotice, anxiolitice, antidepresive), antimicrobiene, antitumorale, imunodepresive.