

# A gyógynövények és a véralvadást befolyásoló szerek kölcsönhatásai

Vukics Viktória

Semmelweis Egyetem, Farmakognózia Intézet, Budapest

*A jelenlegi orvosi gyakorlatban a heparint, illetve kis molekulásúlyú származékait alkalmazzák, ha gyorsan, rövidebb ideig kell véralvadásgátló hatást elérni és ha a hatás felfüggesztésére is gyorsan lehet szükség (profilaktikus céllal sebészeti beavatkozásoknál, töréseknél, instabil anginában stb.). Mivel azonban ezen molekulákat iv. vagy sc. kell adagolni, a hosszabb távú antikoaguláns terápiaiban – különösen magas rizikófaktorú betegek esetében thrombosis megelőzésére, mikor a terápia akár élethosszig tarthat – az orálisan adható véralvadásgátlók kerülnek előtérbe. A következőkben ezért a betegek mindennapjaihoz szorosabban hozzátartozó orális antikoagulánsok és gyógynövények együttes szedésékor megnyilvánuló kölcsönhatásokat mutatjuk be.*

**A**gyógynövény-interakciók közül talán a gyógynövény–véralvadásgátló kölcsönhatások tekinthetők a legfontosabbaknak. Ennek oka, hogy a kölcsönhatás eredménye életveszélyes thromboticus állapot vagy fokozott vérzékenység lehet. Másrészt a kölcsönható gyógynövények egyéb kedvező farmakológiai hatásai miatt gyakori felhasználást nyernek. Gondoljunk csak a koleszterinszint-csökkentő fokhagyma- vagy az agyi vérkeringést fokozó ginkgo-készítményekre.

Az antikoaguláns terápiára szoruló beteg családorvosától vagy a kórházból való elbocsátáskor legtöbbször részletes útmutatót kap az étrendi diétát illetően, ismeri tehát a gyógyszer hatását befolyásoló növényi ételeket, de nincs tisztában azzal, mely gyógynövény-készítmény szedése javasolt vagy kerülendő. Mivel a beteg ezen készítményeket teljesen ártalmatlannak ítéli, szedésükről családorvosát sokszor nem is tájékoztatja. Másrészt a patikába betérő beteg nem mindig az antikoaguláns gyógyszerével együtt vásárolja meg az adott gyógynövény-készítményt, ezért a gyógyszerésznek sincs alkalma figyelmeztetni. Fontos tehát, hogy a családorvosok a kockázatos interakciók lehetőségével tisztában legyenek, ezeknek fokozott figyelmet szenteljenek. A betegnek nem feltétlenül kell az adott gyógynövény szedésétől tartózkodnia. Amennyiben standardizált készítmény hosszú távú, rendszeres szedéséről van szó, a terápiás dózis ennek figyelembevételével módosítható.

A gyógynövény–antikoaguláns interakciók alapvetően két csoportra oszthatók. A farmakodinámiás köl-

cönhatások a hatóanyag-molekula hatását szinergistaként erősítik vagy kompetitív antagonistaként gátolják. Szinergista (hatáserősítő, a véralvadásgátlást fokozó) kölcsönhatást eredményezhet, ha a hatóanyag analóg szerkezetű, azonos úton ható vagy önálló véralvadásgátló tulajdonsággal rendelkező természetes molekulát juttatunk a szervezetbe. Hasonló módon a tervezettnél alacsonyabb terápiás hatást érünk el, ha a gyógynövényekkel bevitt molekulák megszakítják az antikoaguláns molekula hatásútját vagy önálló véralvadást fokozó tulajdonsággal bírnak. A farmakokinetikai kölcsönhatások a hatóanyag-molekula felszívódását, metabolizációját, eliminációját módosítva befolyásolják a vérszintet (1. táblázat).

Az orális antikoagulánsok terápiás szélessége igen kicsi. Nagyon fontos a hatóanyag-koncentráció megfelelő határok között tartása, hisz a túl alacsony vérszint a thrombosis kockázatának növekedését, a túl magas vérszint pedig fokozott vérzékenységet von maga után. A vérzékenység mértékét a véralvadás sebességét jellemző prothrombin idő/prothrombin ráta (INR) megadásával jellemezhetjük. Kívánatos, hogy a beteg INR értéke 2 és 3,5 közé essen.

## Az orális antikoagulánsok hatását fokozó gyógynövények

### Kumarin-tartalmú növények

A természetes kumarinok szerkezetüktől függően sokféle hatással bírhatnak. Vannak köztük központi idegrendszeri nyugtatók, görcsoldók, vizelethajtók,

az érfal rugalmasságát és az epefolyást fokozók. Az 1900-as évek elején megfigyelték, hogy azoknál a szarvasmarháknál, amelyek takarmánya közé bizonyos kumarin-tartalmú növények keveredtek, súlyos belső vérzések alakultak ki. 1939-ben az amerikai biokémikus, K. P. Link az egyik ilyen takarmánynövényből (*Hedysarum Linnaeus*) izolálta a vérzékenységért felelős molekulát, a dikumarolt. A gyakoribb előfordulását orvosi somkórófűből (*Melilotus officinalis* Lam.) nyert dikumarol 1943-ban már emberi felhasználásra került. A jelenleg ismert kumarin típusú véralvadás-gátlók a dikumarol szintetikusán módosított és előállított származékai.

Az orvosi somkórófű ma a ritkábban használt gyógynövények közé tartozik. Alkalmazzák neuralgiás fejfájások, krónikus vénás elégtelenség, thrombophlebitis kezelésére, valamint vizelethajtó és hasajtó tulajdonsága miatt.

### Thrombocytogátlók

A véralvadás mechanizmusában fontos szerepet játszik a vérlemezkék aktivációja. Csak az aktivált trombocyták mennek át olyan alakváltozáson, amely képessé teszi őket az érfalhoz való kitapadásra vagy más aktivált trombocytához való kapcsolódásra, illetve lehetővé teszi, hogy egyéb véralvadási faktorok kötődhessenek a felszínre kerülő receptorokhoz. Másrészt az aktivált vérlemezkék olyan anyagokat termelnek, amelyek más vérlemezkéket aktiválnak, így módon terjed tovább térben a véralvadás.

Több gyógynövény fejt ki trombocytogátló hatást, gátolva a vérlemezkék aktivációját vagy szintetikus folyamatait, megszakítva ezzel a véralvadás mechanizmusát.

Az egyik jelentős trombocytogátló tulajdonsággal rendelkező gyógynövény a fokhagyma (*Allium sativum* L.), amely étvágynövelő, vérnyomáscsökkentő és antibakteriális hatása mellett csökkenti a koleszterinszintet. Ez utóbbi hatása miatt számos monokomponensű és kombinációs készítmény alkotója. A fokhagyma mindezek mellett gátolja mind a thrombin, mind a PAF (vérlemezke-aktiváló faktor), az ADP (adenozin-difoszfát) és egyéb mediátor anyagok aktiváló hatását. Az agyi vérkeringést fokozó, ezáltal többek közt az emlékezés és a tanulás folyamatát kedvezően befolyásoló ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) bizonyítottan gátolja a PAF metabolizmusát, ezáltal a PAF indukálta trombocytá-aggregációt.

A trombocytogátlás egy másik lehetséges mechanizmusa a TXA<sub>2</sub>-szintézis gátlása. Az aktivált vérlemezkék által termelt thromboxan A<sub>2</sub> elhagyva a trombocytát aktiválja a környező vérlemezkéket, így módon fokozza az aggregációt. Bizonyítottan thromboxan-szintetáz-gátló hatású a fokhagyma mellett az elsősorban fűszernövényként használt, véráramlást fokozó gyömbér (*Zingiber officinale* Roscoe).

Migrénellenes tulajdonsága miatt ismert az őszi margitvirág (*Tanacetum parthenium* L.), amely fejfájás-csillapító hatása mellett gátolja a vérlemezkék aktivációját és aggregációját, valamint a prosztaglandin-szintézist.

### Az orális antikoagulánsok hatását gyengítő gyógynövények

#### K-vitamin-tartalmú növények

A K-vitamin a mikroszomális  $\gamma$ -karboxiláz kofaktora, amely a K-vitamin-függő véralvadási faktorok (II, VII, IX, X), valamint a protein C és S szintéziséért felelős. A K-vitamin redukált hidrokinnon forma, amely kofaktor funkciója közben oxidálódik. A kumarinszármazékok az oxidált forma visszaalakulását akadályozzák meg, csökkentve ezzel az elérhető K-vitamin mennyiségét. Hatásuk általában csak késve, napok múlva fejlődik ki, hisz a hatás feltétele a szervezet K-vitamin-, illetve véralvadási faktor raktárának kiürülése. Érthető hát, hogy a magas K-vitamin-bevitel – felborítva ezt a lassan kialakult egyensúlyt – ellenőrizhetetlen hatásnövekedéshez vezet.

A betegek legtöbbször tisztában vannak azzal, mely K-vitamin-tartalmú növény fogyasztásával kell óvatosan bánniuk. Ezek közé tartozik a spenót, a brokkoli, a karfiol, a kelbimbó és egyéb káposztafélék. De K-vitamin-tartalmú a nyugtató, antidepresszív tulajdonságú golgotavirág (*Passiflora incarnata* L.), a fűszerként is használt vízajtó hatású boróka (*Juniperus communis*), a szintén vízajtó vassfű (*Verbena officinalis*) és a zöld tea. Heck ír le összefoglalójában több esettanulmányt, ahol a betegek által naponta elfogyasztott 1,5-3 liternyi zöld tea akár 3 egységnyi változást is okozhat a prothrombin rátában.

#### Hatáscsökkentő farmakokinetikai kölcsönhatások

Egy gyógyszer farmakokinetikáján a szervezeten belüli sorsát értjük, ami magában foglalja a hatóanyag



1. ábra A kumarinszármazék véralvadásgátlókkal kölcsönható gyógynövények (*Hypericum perforatum* L. = orbáncfű, *Ginkgo biloba* L. = ginkgo, *Melilotus officinalis* L. = orvosi somkórófű, *Panax ginseng* L. = ginzeng, *Tanacetum parthenium* L. = őszi margitvirág)

felszívódását, megoszlását, metabolizációját és eliminációját.

A tervezettnél alacsonyabb vérszint alakul ki, ha gátolt a hatóanyag felszívódása a bélrendszerből. Ez történik, ha a kumarinszármazékokat magas nyák- vagy rosttartalmú növényekkel fogyasztják együtt. Ugyanez igaz a szójababra és a szójatejre is, ahol feltételezhetően a szójafehérje lép kölcsönhatásba a kumarinszármazékok felszívódásáért felelős transzporterrel.

Az orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) hatásossága és biztonságossága miatt előszeretettel alkalmazzák enyhe depresszió kezelésére. Fontos és veszélyes mellékhatása viszont, hogy fokozza a mikroszomális inaktíváló rendszer (CYP1A2) működését. Több esettanulmány is bizonyítja INR-csökkentő hatását warfarin-terápiában.

### Ismeretlen hatásmechanizmusú és bizonyítatlan hatású gyógynövények

A ginzeng (*Panax ginseng* L.) adaptogén potenciáljának köszönhetően nyer alkalmazást roboráló, erősítő, immunstimuláló indikációval. Ezidáig egyetlen esettanulmány írta le INR-növelő hatását, amelyet számos irodalom idéz, de amelyet minden irodalmi forrás bizonytalannak ítélt, mert a warfarin mellett egyidejűleg számos gyógyszert szedett a beteg. Barclay azonban megbízható klinikai vizsgálatokkal támasztotta alá a ginzeng INR-csökkentő hatását.

Mindenki ismeri az orvosi székfű (kamilla, *Matricaria recutita* L.) széleskörű felhasználását. Mil-

lerazonban óvatosságra int antikoaguláns terápia esetén, bár nem közöl adatokat a hatást, a hatásmechanizmust illetően.

## Összegzés

A fenti összefoglalásban bemutattuk a fontosabb gyógy-, fűszer- és élelmiszernövények hatását az antikoaguláns terápiára (1. táblázat). A kívánt terápiás hatást növeli, ezáltal fokozott vérzékenységet okozhat – csak a legfontosabbakat említve – a ginkgo- és fokhagyma-készítmények és a kumarinszármazék antikoagulánsok együttes alkalmazása. Ezzel szemben a ginzeng, az orbáncfű, a zöld tea és számos zöldségféle gyengíti a véralvadásgátló hatást. A családorvosoknak tisztában kell lenniük ezekkel a mindennapi gyakorlatban is előforduló kölcsönhatásokkal, hogy a betegeket felelősségteljes tanácsokkal tudják ellátni. Fontos hangsúlyozni, hogy az interakciók megléte nem feltétlenül jelenti, hogy a betegnek tartózkodnia kell az adott készítmény szedésétől. Ha ismert hatóanyag-tartalmú (standardizált) készítmény rendszeres szedéséről van szó (pl. a koleszterinszint-csökkentő fokhagyma vagy a memóriajavító ginkgo), a készítmény hatása a terápiás dózis megválasztásakor figyelembe vehető. Ne feled-

### KUMARINSZÁRMAZÉK ANTIKOAGULÁNSOK HATÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGY- ÉS ÉLELMISZERNÖVÉNYEK HATÁSMECHANIZMUS SZERINT CSOPORTOSÍTVA.

↑ = hatást fokozók, ↓ = hatást gyengítők

#### I. Farmakodinámiás kölcsönhatások

- Szinergista kölcsönhatás
  - » Természetes analóg molekula: kumarintartalmú növények (*Melilotus officinalis* Lam.) orvosi somkórófű ↑
  - » Thrombocytogátlók: (*Allium sativum* L.) fokhagyma, ↑ (*Ginkgo biloba* L.) ginkgo ↑, (*Zingiber officinale* Roscoe) gyömbér ↑, (*Tanacetum parthenium* L.) őszi margitvirág ↑
- Antagonista kölcsönhatás
  - » K-vitamin-tartalmú növények: spenót ↓, brokkoli ↓, karfiol ↓, kelbimbó ↓, káposzta ↓, (*Passiflora incarnata* L.) gologotavirág ↓, (*Juniperus communis* L.) boróka ↓, (*Verbena officinalis* L.) vasfű ↓, zöld tea ↓

#### II. Farmakokinetikai kölcsönhatások

- Abszorpció gátlása: nyákok, rostok, szójafehérje
- Metabolizáció, elimináció fokozása: (*Hypericum perforatum* L.) orbáncfű

III. Nem ismert hatásmechanizmussal ható növények: (*Matricaria recutita* L.) orvosi székfű (kamilla), (*Panax ginseng* L.) ginzeng

1. táblázat

jük, hogy ezek a gyógynövények a félelmetesnek tűnő interakciók mellett számos rendkívül kedvező terápiás hatással bírnak, amelyek hozzájárulnak a betegek egészségének védelméhez. ♦

## IRODALOM:

Apitz-Castro R, Cabrera S, Cruz MR, Ledezma E, Jain MK: Effects of garlic extract and of three pure components isolated from it on human platelet aggregation, arachidate metabolism, release reaction and platelet ultrastructure. *Thrombosis Res.* 32:155-169, 1983

Argento A, Tiraferri E, Marzaloni M: Oral anticoagulants and medicinal plants. An emerging interaction. *Ann. Ital. Med. Int.* 15:139-143, 2000

Backon J: Ginger: Inhibition of thromboxane synthetase and stimulation of prostacyclin: Relevance for medicine and psychiatry. *Medical Hypotheses* 20:271-278, 1986

Barclay L: Ginseng reduces warfarin efficacy. *Ann. Intern. Med.* 141:23-27, 2004

Bordia T, Mohammed N, Thomson M, Ali M: An evaluation of garlic and onion as antithrombotic agents. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 54:183-186, 1996

Cambria-Kiely JA: Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann. Pharmacother.* 36:1893-1896, 2002

Chung KF, Mccusker M, Page CP, Dent G, Guinot P, Barnes PJ: Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* 329:248-251, 1987

Foster S, Duke JA (1990) *Eastern/Central Medicinal Plants*, Houghton Mifflin Company, Boston, in Georgetown University Medical Center. [www.georgetown.edu](http://www.georgetown.edu)

Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL: Potential interaction between therapies and warfarin. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 57:1221-1227, 2000

Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E: Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int. J. Cardiol.* 2004 (in press)

Izzo AA, Ernst E: Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs* 61:2163-2175, 2001

Lamant V, Mauco G, Braquet P, Chap H, Douste-Blazy L: Inhibition of the metabolism of platelet activating factor (PAF-acether) by three specific antagonists from *Ginkgo biloba*. *Biochem. Pharm.* 36:2749-2752, 1987

Loos C (2002) [www.qualimedica.com](http://www.qualimedica.com)

Miller L: Herbs: toxicities and drug interactions. *Arch. Intern. Med.* 158:2200-2211, 1998

Pfliegler Gy, Blaskó Gy: Véralvadásgátlók (antikoagulánsok). In: Fürst Zs (szerk): *Farmakológia. Medicina Kiadó, 2001, pp. 624-632*