

Ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy lekami a preparatami pochodzenia roślinnego wśród pacjentów objętych opieką paliatywną i hospicyjną

The risk of drug – herb interactions among patients during palliative and hospice care

Adam Kowalczyk¹, Feliks Błaszczuk², Anna Orońska², Aleksandra K. Królak³

¹Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Poradnia Medycyny Paliatywnej i Hospicjum Domowe, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

³Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Wzrastająca popularność preparatów pochodzenia roślinnego oraz fakt samoleczenia się pacjentów może prowadzić do zwiększenia ryzyka występowania interakcji pomiędzy lekami przepisywanymi przez lekarza a lekami lub preparatami pochodzenia roślinnego. Zarówno lekarze, jak i pacjenci powinni brać to pod uwagę, gdyż równoczesne przyjmowanie takich preparatów może wpływać na bezpieczeństwo i efektywność podjętej farmakoterapii.

Słowa kluczowe: interakcje leków, medycyna paliatywna i hospicyjna.

Abstract

The increasing popularity of herbal remedies and the fact that patients more and more often treat themselves can lead to a higher risk of interactions between medicine prescribed by doctors and herbal treatment. Both doctors and patients should take this fact under consideration, because the simultaneous reception of such products can endanger the safety and the efficiency of undertaken pharmacotherapy.

Key words: drug interactions, palliative and hospice medicine.

Adres do korespondencji:

dr Adam Kowalczyk, Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 211 A, 50-556 Wrocław, e-mail: adam.kowalczyk@umed.wroc.pl

Starzenie się społeczeństwa powoduje zwiększanie liczby osób cierpiących na postępujące choroby w schyłkowym etapie ich życia. W ramach leczenia farmakologicznego, któremu poddawani są pacjenci objęci opieką paliatywną i hospicyjną, często stosuje się wielolekowość w celu łagodzenia objawów i leczenia chorób współistniejących. Jak donosi literatura, wielu z tych pacjentów przyjmuje również preparaty roślinne OTC oraz suplementy diety, co może prowadzić do obniżenia skuteczności farmakoterapii lub innych niebezpiecznych następstw. Zagrożenie związane z jednoczesnym stosowaniem leków oraz preparatów pochodzenia roślinnego

może być zwiększone przez dostępność produktów roślinnych, przekonanie o ich bezpieczeństwie i determinację rodziny leczonego pacjenta, aby mu pomóc [1].

O zagrożeniu wystąpienia interakcji leków ze związkami czynnymi zawartymi w preparatach roślinnych donosi wiele publikacji [2–5]. Autorzy zwracają uwagę, że lekarze i pielęgniarki powinni być świadomi potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem leków roślinnych i suplementów diety zawierających surowce roślinne [6–8]. Wiedza o fitoterapii może mieć znaczący wpływ na skuteczność leczenia i poprawę jakości życia pacjentów [9].

W niniejszej pracy przedstawiono najczęściej stosowane przez pacjentów w samoleczeniu surowce roślinne, które mogą wpływać na prowadzoną farmakoterapię w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Mogą one być składnikami licznych preparatów OTC lub powszechnie dostępnych również poza apteką suplementów diety, po które sięgają sami pacjenci lub przyjmują je z polecenia innych osób, np. najbliższej rodziny.

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum* L.) jest jedną z najpopularniejszych roślin wykorzystywanych w fitoterapii. W lecznictwie stosuje się ziela dziurawca, które zawiera m.in. związki diantronowe (hyperycynę i jej pochodne), pochodne floroglucyny (hyperforynę), glikozydy flawonoidowe (np. hiperozyd), garbniki, kwasy fenolowe, ksantony [10]. Dziurawiec wykazuje wielokierunkowe działanie farmakologiczne. Wyciągi alkoholowe i olejowe są bogate w takie związki, jak hiperycyna, pochodne floroglucyny i ksantonu, które są inhibitorami monoaminooksydazy działają uspokajająco oraz przeciwdepresyjnie. Z kolei wyciągi wodne zawierające substancje hydrofilowe, takie jak flawonoidy i związki fenolowe, wykazują działanie spazmolityczne oraz ściągające i są najczęściej wykorzystywane w schorzeniach przewodu pokarmowego. Hyperforyna jako induktor izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 może powodować wystąpienie interakcji farmakokinetycznych z lekami. Jednoczesne stosowanie dziurawca i grup leków metabolizowanych przez izoenzym CYP3A4 skutkuje przyspieszeniem przemian metabolicznych, zmniejszeniem ich stężenia w osoczu oraz zmniejszeniem skuteczności terapeutycznej leków [11]. Przykładami leków będących substratami dla izoenzymu CYP3A4 są m.in. inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, leki przeciwnowotworowe (imatinib), leki immunosupresyjne (cyklosporyna, takrolimus), statyny (atorwastatyna, lowastatyna, simwastatyna), benzodiazepiny (midazolam, alprazolam) i niektóre opioidy, np. oksykodon, fentanyl i metadon [12, 13]. Związki farmakologicznie czynne zawarte w wyciągu z dziurawca zwiększają również aktywność izoenzymu CYP2C9 [14]. Wpływ preparatów zawierających dziurawiec zależy m.in. od dawki oraz czasu trwania kuracji. W zależności od wymienionych czynników może nastąpić indukcja lub inhibicja innych izoenzymów cytochromu P450 [15]. Ziele dziurawca hamuje wychwyt zwrotny serotoniny, co może skutkować wystąpieniem zespołu serotoninowego u osób stosujących jednocześnie leki o podobnym mechanizmie działania, np. leki przeciwdepresyjne będące inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, sertralina), tramadol, buspiron, eletriptan [16, 17]. Hyperycyna jest induktorem aktywności glikoproteiny P, co może powodować zmniejszenie stężenia metadonu we krwi, natomiast jednoczesne przyjmowanie pre-

paratów dziurawca z loperamidem może prowadzić do ostrego delirium, a z prednizonem do epizodów manii [18]. Z kolei pochodne ksantonu hamują aktywność enzymatyczną monoaminooksydazy, dając możliwość powstania interakcji farmakodynamicznej z lekami będącymi inhibitorami tego enzymu [19].

Czosnek pospolity (*Allium sativum* L.) zawiera w swoim składzie związki siarki, takie jak: alliinę i jej pochodne, S-allilocysteinę, aminokwasy, witaminy A, B₁, B₂, C, polisacharydy, saponozydy steroidowe i triterpenowe [20]. Alliina jest substancją znajdującą się w nieuszkodzonych tkankach czosnku. Gdy następuje ich naruszenie, ulega przekształceniu pod wpływem allinazy do allicyny, która posiada właściwości bakteriobójcze i hipoglikemiczne [21]. Ponadto allicyna i powstające z niej w wyniku transformacji ajoeny są odpowiedzialne za działanie zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi. Cebula czosnku powoduje ponadto spadek ciśnienia krwi, zwiększenie produkcji żółci i hamowanie agregacji płytek krwi (wydłużenie czasu krzepnięcia, aktywacja fibrynolizy). Czosnek ze względu na swoje wielokierunkowe działanie znalazł zastosowanie w leczeniu m.in. zakażeń dróg oddechowych, przewodu moczowego i pokarmowego, grzybic skórnych, profilaktyce miażdżycy, nadciśnieniu i cukrzycy [22]. Ponieważ allicyna jest odpowiedzialna za hamowanie agregacji płytek krwi, stosowanie czosnku z lekami przeciwzakrzepowymi, np. warfaryną, lub środkami posiadającymi działanie antykoagulacyjne (kwas acetylosalicylowy, indometacyna) może zwiększać ryzyko krwawienia [4, 23]. Cebula czosnku może obniżyć skuteczność leków antyretrowirusowych stosowanych w zakażeniach HIV (sakwinawir), a także zmieniać farmakokinetykę paracetamolu i wywoływać hipoglikemię u osób zażywających chlorpropamid [24, 25].

Żeń-szeń prawdziwy (*Panax ginseng* C.A. Meyer) jest byliną występującą w Azji i uprawianą w wielu krajach. W lecznictwie stosuje się korzeń, który zawiera saponiny triterpenowe typu dammaranu, zwane ginsenozydami lub panaksozydami, typu oleananu – ginsenozyd R_g, węglowodany, alkohole seskwiterpenowe, olejek eteryczny, związki mineralne [26]. Saponiny triterpenowe, zwłaszcza panaksozyd A, są odpowiedzialne za działanie podnoszące wydolność fizyczną i psychiczną. Natomiast związek chemiczny należący do poliacetylenów – panaksynol wykazuje działanie antyagregacyjne w stosunku do płytek krwi. Substancjami obniżającymi poziom cukru we krwi są panaksany będące peptydoglukanami [27]. Surowiec wykazuje także działanie hepatoprotective, przeciwzapalne, immunostymulujące, przeciwutleniające, przeciwwolnorodnikowe. Znalazł zastosowanie w geriatry i rekonwalescencji, jako środek poprawiający sprawność psychofizyczną. Z powodu działania antyagregacyjnego nie

powinno się stosować korzenia żeń-szenia z lekami przeciwplytkowymi i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, ponieważ takie zestawienia mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwawień [18]. Interakcje z fenelzyną będącą inhibitorem monoamino-oksydazy mogą skutkować manią, drżeniem i bólem głowy [28]. Ponadto badania wykazały obniżenie stężenia w osoczu nifedypiny pod wpływem preparatów żeń-szenia [17].

Miłorząb dwuklapowy (*Ginkgo biloba* L.) zawiera w swoim składzie chemicznym biflawnoidy (ginkgetynę, izoginkgetynę, bilobetynę, amentoflawon), trilaktony diterpenowe (ginkgolidy A-C, J, M), trilakton seskwiterpenowy – bilobalid, kwasy fenolowe, fitosterole, proantocyjanidyny, karotenoidy, polisacharydy [29]. Liście miłorzębu wykazują działanie antyoksydacyjne, antyagregacyjne, nootropowe. Preparaty z miłorzębem znalazły zastosowanie w leczeniu schorzeń związanych z upośledzonym przepływem krwi w mózgu (ból głowy, zaburzenia pamięci, szum w uszach, trudności w koncentracji) i w krążeniu obwodowym. Zażywają go także pacjenci cierpiący na chorobę Alzheimera [30]. Jest on także inhibitorem glikoproteiny P, co w konsekwencji może prowadzić do podwyższenia poziomu antagonisty receptora H_1 – feksofenadyny w osoczu [17]. Liść miłorzębu może wywołać krwawienie przy jednoczesnym stosowaniu z warfaryną, kwasem acetylosalicylowym oraz może zwiększać ciśnienie krwi po zastosowaniu leków moczopędnych z grupy tiazydów [31]. Dane literaturowe wskazują także na możliwość wystąpienia interakcji miłorzębu z lekami przeciwpadaczkowymi, risperidonem, ibuprofenem i trazadonem [32].

Jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) pod względem chemicznym charakteryzuje się obecnością depsydu echinakozydu, cynaryny, fenolokwasów, kwasu cykoriowego, glikozydów flawinowych oraz polisacharydów [33]. W lecznictwie stosuje się ziele i korzeń jeżówki oraz preparaty galenowe w formie świeżego soku lub inkraktu. Oprócz jeżówki purpurowej wykorzystuje się także jeżówkę wąskolistną i bladą. Preparaty z jeżówki charakteryzują się właściwościami immunostymulującymi, przeciwrzybiczymi, przeciwwirusowymi, przeciwzapalnymi, a także przeciwutleniającymi [34]. Stosowane są jako środki wspomagające w leczeniu i profilaktyce przeziębienia i infekcji górnych dróg oddechowych [35]. Związki czynne jeżówki zwiększają aktywność układu immunologicznego, dlatego w połączeniu z immunosupresantami (kortykosteroidy, cytostatyki, takrolimus, cyklosporyna) mogą obniżyć ich skuteczność. Na skutek indukcji izoenzymu CYP2C9 przez preparaty jeżówki zwiększa się klirens warfaryny, co może prowadzić do braku działania tego leku. Alkiloamidy z *Echinaceae radix* zwiększają aktywność izoenzymu CYP2E1, którego

substratami są na przykład paracetamol czy anestetyki ogólne, takie jak halotan oraz izofluran [17, 36]. Wyciągi z jeżówki zmniejszają także aktywność glikoproteiny P, co może skutkować zmianą transportu leków np. przeciwnowotworowych, przeciwdepresyjnych, immunosupresyjnych, loperamidu, ondansetronu (większa absorpcja, wolniejsza eliminacja z organizmu, silniejsze działanie) [17].

Kozłek lekarski (*Valeriana officinalis* L.) jest byliną rosnącą w Polsce oraz uprawianą w celach terapeutycznych. W lecznictwie stosuje się korzeń, którego głównymi składnikami są irydoidy estrowe (walepotriaty), olejek eteryczny (borneol, limonen, estry borneolu z kwasem izowalerianowym i octowym), seskwiterpeny, flawonoidy, kwasy fenolowe [37]. Głównym działaniem substancji czynnych korzenia kozłka lekarskiego jest wpływ uspokajający na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Ponadto surowiec odpowiedzialny jest za działanie spazmolytyczne w obrębie mięśni gładkich dróg moczowych, żółciowych, układu pokarmowego i obwodowych naczyń krwionośnych. Korzeń kozłka używany jest w stanach napięcia nerwowego i zaburzeniach snu [38]. Znajduje zastosowanie w stanach niepokoju, skurczach mięśni gładkich układu moczowego, pokarmowego i naczyń, bólach menstruacyjnych [39]. Należy zachować szczególną ostrożność, stosując leki hamujące aktywność (OUN), takie jak benzodiazepiny, barbiturany, fentanyl i morfina, ponieważ korzeń kozłka ma podobne działanie i w konsekwencji może to prowadzić do nadmiernej senności i przedłużonej sedacji [40].

Grejpfrut (*Citrus paradisi* Macfad.) oraz preparaty z niego otrzymywane zawierają m.in. furanokumaryny (bergamotyne, bergapten, bergaptol), flawonoidy (naryngeninę, kempferol, kwercytyne, hesperydyne) [41]. Wyciąg z pestek, miąższu i białych części grejpfruta jest bogatym źródłem flawonoidów, które są odpowiedzialne za szereg działań leczniczych surowca, szczególnie za właściwości antyoksydacyjne [42, 43]. Ponadto wyciąg z pestek grejpfruta znajduje zastosowanie w schorzeniach bakteryjnych [44, 45]. Ekstrakt z grejpfruta może być wykorzystywany w leczeniu przeziębienia oraz w infekcjach dróg oddechowych, w zakażeniach grzybiczych, wirusowych, miażdżycy i w przypadku dużego stężenia cholesterolu [46, 47]. Grejpfrut także poprawia trawienie [48]. Wyciąg z pestek grejpfruta jest inhibitorem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450, przez co hamuje metabolizm leków będących substratami dla powyższej odmiany enzymu, prowadząc do kumulacji tych leków w organizmie pacjenta. Początkowo uważano, że naryngenina jest odpowiedzialna za interakcje, jednak w późniejszych badaniach wykazano, że za hamowanie aktywności CYP3A4 odpowiedzialne są najprawdopodobniej furanokumaryny – dihydroksybergamotyne i bergapten [49, 50]. Do leków

metabolizowanych przez CYP3A4 należą m.in.: leki przeciwdepresyjne (fluoksetyna, mirtazapina, amitryptylina), benzodiazepiny (diazepam, nitrazepam, alprazolam), przeciwbólowe (fentanyl, kodeina, tramadol, paracetamol), nasenne (zolpidem), immunosupresyjne (cyklosporyna, takrolimus), przeciwnowotworowe, sterydy, ondansetron [36].

Powszechny dostęp do preparatów OTC i suplementów diety zawierających składniki pochodzenia roślinnego oraz przekonanie zarówno chorych objętych opieką paliatywną i hospicyjną, jak i ich rodzin o ich bezpieczeństwie, stwarza ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy składnikami czynnymi tych preparatów a lekami ordynowanymi przez lekarza. Często preparaty ziołowe są postrzegane jako nieszkodliwe przez tę grupę pacjentów. Należy jednak pamiętać, że rośliny lecznicze zawierają aktywne związki chemiczne, których efekt terapeutyczny nie zawsze pojawia się natychmiast, a przy dłuższym stosowaniu mogą wywoływać niepożądane reakcje. Dlatego też cały interdyscyplinarny zespół opieki paliatywnej i hospicyjnej powinien być świadomy, że wielolekowość oraz samoordynacja preparatów roślinnych przez pacjentów paliatywnych i hospicyjnych może prowadzić do obniżenia bezpieczeństwa i skuteczności prowadzonej farmakoterapii.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Damery S, Gratus C, Grieve R i wsp. The use of herbal medicines by people with cancer: a cross-sectional survey. *Br J Cancer* 2011; 104: 927-933.
2. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 77-104.
3. Gaertner J, Ruberg K, Schlesiger G, et al. Drug interactions in palliative care – it's more than cytochrome P450. *Palliat Med* 2011; 26: 813-825.
4. Kowalsky PE. Common interactions with herbal supplements and prescription drugs. *AACN Advanced Critical Care* 2011; 22: 101-106.
5. Spiteri Staines S. Herbal medicines: adverse effects and drug-herb interactions. *J Malta College Pharma Pract* 2011; 17: 38-42.
6. McFadden R, Peterson N. Interactions between drugs and four common medicinal herbs. *Nurs Stand* 2011; 25: 65-68.
7. Anastasi JK, Chang M, Capili B. Herbal Supplements: Talking with your patients. *J Nurs Pract* 2011; 7: 29-35.
8. Arslan D, Tural D, Akar E. Herbal administration and interaction of cancer treatment. *J Palliat Med* 2013; 16: 1466-1476.
9. Dulęba K, Wysocki M, Styczyński J. Postawy i opinie lekarzy leczących pacjentów onkologicznych wobec medycyny alternatywnej i komplementarnej: doniesienia wstępne. *Med Wieku Rozwoj* 2008; 2: 1148-1154.
10. Kohlmunzer S. Herba Hyperici – ziele dziurawca. W: Kohlmunzer S. *Farmakognozja*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000; 275.
11. Kostka-Trąbka E, Woron J. Leki ziołowe. W: Kostka-Trąbka E, Woron J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006; 218-220.
12. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 29-36.
13. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003; 290: 1500-1504.
14. Di YM, Li CG, Xue CC, et al. Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development. *Curr Pharm Design* 2008; 14: 1723-1742.
15. Fasinu PS, Bouic PJ, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Front Pharmacol* 2012; 3: 69.
16. Izzo AA. Drug interactions with St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the clinical evidence. *Int J Clin Pharm Th* 2004; 42: 139-148.
17. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 77-104.
18. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's Wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *The AAPS PharmSci* 2009; 11: 710-727.
19. Kowalsky PE. Common interactions with herbal supplements and prescription drugs. *AACN Adv Crit Care* 2011; 22: 101-106.
20. Matławska I. Allii sativi bulbus – cebula czosnek. W: Matławska I. *Farmakognozja*. Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2006; 68-69.
21. Kohlmunzer S. Bulbus Allii sativi – cebula czosnku. W: Kohlmunzer S. *Farmakognozja*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000; 510-511.
22. Kopeć A, Piątkowska E, Leszczyńska T, et al. Healthy properties of garlic. *Curr Nutr Food Sci* 2013; 9: 59-64.
23. McFadden R, Peterson N. Interactions between drugs and four common medicinal herbs. *Nurs Stand* 2011; 25: 65-68.
24. Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1386-1397.
25. Myers SP, Cheras PA. The other side of the coin: safety of complementary and alternative medicine. *MJA* 2004; 181: 222-225.
26. Matławska I. Ginseng radix – korzeń żeń-szeń. W: Matławska I. *Farmakognozja*. Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2006; 225-226.
27. Kohlmunzer S. Radix Ginseng – korzeń ginseng („Żeń-szeń”). W: *Farmakognozja*. Kohlmunzer S. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000; 336-337.
28. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *The Lancet* 2000; 355: 134-138.
29. Matławska I. Ginkgo folium – liść miłorzębu. W: Matławska I. *Farmakognozja*. Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2006; 121-123.
30. Canevelli M, Adali N, Kelaiditi E, et al. Effects of Ginkgo biloba supplementation in Alzheimer's disease patients receiving cholinesterase inhibitors: Data from the ICTUS study. *Phyto-medicine* 2014; 21: 888-892.
31. Hu Z, Yang X, Ho PC, et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005; 65: 1239-1282.
32. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs* 2009; 69: 1777-1798.
33. Kohlmunzer S. Echinacea – jeżówka. W: *Farmakognozja*. Kohlmunzer S. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000; 596-597.
34. Kumar KM, Ramaiah S. Pharmacological importance of Echinacea purpurea. *Int J Pharm Bio Sci* 2011; 2: 304-314.
35. Barnes J, Anderson LA, Gibbons S, et al. Echinacea species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.)

- Nutt, *Echinacea purpurea* (L.) Moench): A review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 929-954.
36. Kostka-Trąbka E, Woron J. Leki ziołowe. W: *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Kostka-Trąbka E, Woron J. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006; 13-24.
 37. Matławska I. *Valeriana radix* – korzeń kozłka. W: *Farmakognozja*. Matławska I. Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2006; 203-205.
 38. Patočka J, Jakl J. Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. *J Appl Biomed* 2010; 8: 11-18.
 39. Lamer-Zarawska E, Kowal-Gierczak B, Niedworok J. Kozłek lekarski. W: *Fitoterapia i leki roślinne*. Lamer-Zarawska E, Kowal-Gierczak B, Niedworok J. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007; 111-112.
 40. Cramer K, Charrois TL, Vohra S. Valerian: Practical management of adverse effects and drug interactions. *Can Pharm J* 2006; 139: 39-41.
 41. Harapu CD, Miron A, Cuciureanu M, et al. Flavonoids – bioactive compounds in fruits juice. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2010; 114: 1209-1214.
 42. Miller E, Malinowska K, Gałęcka E i wsp. Rola flawonoidów jako przeciwutleniaczy w organizmie człowieka. *Pol Merk Lek* 2008; 24: 556-560.
 43. Giamperi L, Fraternali D, Bucchini A, et al. Antioxidant activity of *Citrus paradisi* seeds glyceric extract. *Fitoterapia* 2004; 75: 221-224.
 44. Cvetnić Z, Vladimir-Knežević S. Antimicrobial activity of grapefruit seed and pulp ethanolic extract. *Acta Pharm* 2004; 54: 243-250.
 45. Woedtke T, Schluter B, Pfliegel P, et al. Aspects of the antimicrobial efficacy of grapefruit seed extract and its relation to preservative substances contained. *Pharmazie* 1999; 54: 452-456.
 46. Szumny D, Szypuła E, Szydłowski M i wsp. Leki roślinne stosowane w chorobach układu oddechowego. *Dent Med Probl* 2007; 44: 507-515.
 47. Miktus M. Bioaktywne składniki pochodzenia roślinnego. *Nutr Health* 2010; 13: 1-12.
 48. Pobłocka-Olech L, Marcinkowska K, Krauze-Baranowska M. Naryngenina i jej pochodne – flawanony o wielokierunkowej aktywności farmakologicznej. *Postępy Fitoterapii* 2006; 1: 16-22.
 49. Edwards DJ, Bernier SM. Naringin and naringenin are not the primary CYP3A inhibitors in grapefruit juice. *Life Sci* 1996; 59: 1025-1030.
 50. Ho PC, Saville DJ, Coville PF, et al. Content of CYP3A4 inhibitors, naringin, naringenin and bergapten in grapefruit and grapefruit juice products. *Pharm Acta Helv* 2000; 74: 379-385.