

52. Токсикологична характеристика на най-често използвани растения в лечебната практика и хранителни добавки. Възможни взаимодействия с цитохром Р450 (CYPs)

Доц. д-р М. Мичева дм

52.1.

ВЪВЕДЕНИЕ

- Съдържанието на биологично активни вещества в растенията е многообразно по своята активност и действие. Въпреки това, преобладава един ефект, който определя основната фитотерапевтична или токсикологична характеристика на даденото растение.
- Биологично активните и отровни вещества в растенията могат да бъдат отнесени към следните основни групи:
 - алкалоиди – многообразни токсични отрови (атропин, хиосциамин, колхицин, морфин, никотин, кофеин, пилокарпин, теофилин, теобромин)
 - гликозиди – причиняват най-често сърдечни поражения
 - флавоноиди
 - сапонини – хемотоксични и ГИТ увреждания
 - кумарини
 - етерични масла – увреждане на лигавици и дихателната система
 - терпени и др.

52.2.

Пътища на проникване в организма

- Перорално
- Дихателна система
- Дермален път – кожа и лигавици (очни, влагалищни, ректални)
- Парентерален

52.3.

Основни синдроми при интоксикация

- Гастроинтестинален
Иритативен ефект, проявяващ се с гадене, повръщане, коремни болки, диария.
- Дермален – причинен от растителни алергогени
Обриви, отоци, еритемни участъци, подкожни кръвоизливи и др.
- ЦНС
Парестезии, гърчове и делири, по-рядко булбарна парализа и нарушено съзнание
- Хемолитичен – сапонини
Остра хемолиза
- Кардиоваскуларен – сърдечни гликозиди
Ритъмни нарушения, шоково състояние
- Хепатален и ренален
Иктер, хепатомегалия, олигурия и др.

В клиниката се наблюдават комбинирани синдроми.

По Ал. Монов "Клинична токсикология"

52.4.

Основни насоки на лечение

(подчинено на единна диагностично-лечебна програма)

- Отстраняване на отровата от входната врата, с цел намаляване на резорбцията (промивки, очистителни, адсорбенти – първите две денонощия, поради по-продължително задържане на ноксата в чревния тракт)
- След резорбция на отровата – противодействие на отровата – неутрализиране, антидоти
- Депурация – форсирана диуреза, обменно кръвопреливане
- Органопротекция
- Реанимационни методи и симптоматична терапия

По Ал. Монов "Клинична токсикология" 52.5.

НЛР от растения, използвани в лечебната практика

- **НЛР**



Растителните продукти обикновено са безопасни при контролиран прием. Документирани са редки НЛР – основно върху ГИТ и дерматологични

Възможни клинични проблеми при:

Взаимодействие с лекарства

Взаимодействие между хранителни добавки от растителен произход и лекарства

Например: жълт кантарион, гинко билоба, жен шен, валериана и др.

Взаимодействие между растителен хранителен продукт и лекарства

Например: Сок от грейпфрут и блокери на Ca²⁺ канали

52.6.

НЛР

Симптоми на странични ефекти

Зависят от ДОЗАТА

Лекарство или Токсично
растение?

Atropa belladonna;

Datura stramonium

Colchicum autumnale

Digitalis lanata

и др....

52.7.

АЛКАЛОИДИ

52.8.

1. Интоксикации с растения, съдържащи тропанови алкалоиди



Datura stramonium



Hyoscyamus niger



Atropa belladonna

52.9.

- Представители на тази група са:
 - *Atropa belladonna* (лудо биле) – съдържа L-хиосциамин, скополамин, атропин, беладонин и др.
 - *Datura stramonium* (татул) – съдържа L-хиосциамин, атропин, следи от L-скополамин и др.
 - *Hyoscyamus niger* (бян, попадийка) – съдържа L-хиосциамин, L-скополамин, атропин, апоатропин и др.
- Алкалоидите от тази група имат: холинолитично, спазмолитично, мидриатично, подтискащо слюнната и стомашна секреция, участващо сърдечната дейност (тахикардия). Винен екстракт от корените на лудо биле – “Cura Vulgata” (българско лечение на паркинсонизъм – народен лечител Иван Раев – 30-те години на миналия век). Атропинът, както тинктурата така и екстрактите, се използват като спазмолитици и болкоуспокояващи при стомашно-чревни спазми, язвена болест, жлъчни колики, спазми на пикочните пътища, бронхоспазъм.

52.10.

- **Токсично действие:** отравянето се причинява от наличните алкалоиди в корен, стъбло, листа и плодове. Често пъти причината е консумация на месо от животни, яли тези растения.
- **Токсикокинетика:** една част се елиминира през бъбреците. Метаболизират се от естерази до атропин и тропова киселина.
- **Токсичен механизъм:** конкурентно изместване на ацетилхолина от холинергичните рецептори в ЦНС и периферната нервна система.
- **Клинична картина: 3 степени на интоксикация.**
 I степен: мидриаза, тахикардия, сухост в устата и гърлото.
 II степен: силно изразена мидриаза, тахикардия и сухота, екстрасистоли, по-рядко хипотония, зачервяване на лицето, афоничен глас, невропсихични смущения – делир, зрителни халюцинации, силно изразена психомоторна възбуда, атаксия.
 III степен: силна мидриаза, тахикардия, зачервено лице, фебрилност, ретенция на урината, колапс, парализа на дишането.
 Съобщава се за клинични случаи за непоносимост на атропин с картина на тежка атропинова интоксикация.
 При възрастни - остра интоксикация (от няколко часа до 1-3 денонощия): мидриаза, тахикардия, делир
 При деца – остра интоксикация: парализа на центъра на дишането

52.11.

- **Лечение:** барбитурати с краткотрайно действие, стомашна промивка, холиномиметици, инфузия на водно-електролитни и водни разтвори, дихателна реанимация.
- **Строг контрол на атропинови продукти в домашни условия, с оглед превенция интоксикации при деца.**

52.12.

2. Есенен минзухар (*Colchicum autumnale*) ОТРОВНО! – съдържа алкалоиди (0,25 – 0,6%), главно колхицин.

Действие: противотуморно. Дрогата се използва в химико-фармацевтичната промишленост като суровина.

Действа болкоуспокояващо при подагра и ревматизъм.

Приложение: не се препоръчва за употреба в домашни условия.

Отравяне настъпва при предозиране; самолечение на подагра и ревматизъм; при погрешно приемане на части от растението (семена от малки деца); консумиране на мляко от животни яли есенен минзухар.

Клинична картина:

ГИТ явления – бурно начало – повръщане, колики, профузни диарии (кървави), обилна саливация, дисфония, изпотяване, полиурия, тежка дехидратация, колапс, метаболитна ацидоза, мускулни крампи, увреждания на ЦНС, на хемопоезичния апарат, левкопения, парализа на центъра на дишането.

Лечение:

Стомашна промивка, салинни очистителни, капково-венозна инфузия на водно-солеви и глюкозни разтвори, глюкокортикоиди, имуномодулатори, антибиотици, симптоматична терапия и реанимация.



Colchicum autumnale

52.13.

СЪРДЕЧНИ ГЛИКОЗИДИ

52.14.

Растения, съдържащи сърдечни гликозиди

Към тази група спадат следните по-известни растения:

- Червен напръсник (*Digitalis purpurea*)
- Вълнест напръсник (*Digitalis lanata*)
- Горицвет (*Adonis vernalis*)
- Момина сълза (*Convallaria majalis*)
- Кукуряк (*Heleborus odorus*)
- Зокум, олеандър (*Nerium oleander*) (декоративен вечнозелен храст)

52.15.



Digitalis purpurea



Digitalis lanata



Adonis vernalis



Convallaria majalis



Heleborus odorus



Nerium oleander

52.16.

- **Токсично действие:** Оравянията се причиняват при приемане на сърдечните гликозиди (СГ), съдържащи се в съответната дрога (корен, стъбло, листа) – при лечителска грешка, умишлена интоксикация – опит за самоубийство.
- **Токсикокинетика:** СГ кумулират в миокарда, скелетната мускулатура, бъбреци, черен дроб. Метаболизират се чрез деацетилиране, хидролиза и др. процеси.
- **Токсичният механизъм на СГ е свързан с тяхната фармакодинамика и се определя от експозиционната доза:**
 - Сърдечните гликозиди блокират Mg^{2+} – зависимата Na^+/K^+ АТФаза.
 - Вътреклетъчното ниво на Ca^{2+} се повишава, което води до увеличен контрактилитет.
 - Блокирането на ензима се осъществява чрез свързване с извънклетъчната α -субединица (екстрацелуларната част на ензима).
 - Когато инхибирането на този ензим е между 10-30% се постига терапевтичен ефект, над 50% инхибиране - настъпва остра интоксикация.

52.17.

- **Клинична картина:**
Клиничната картина наподобява на интоксикация от предозиране с медикаменти, съдържащи дигиталисови гликозиди.

Картината на интоксикация се характеризира с 4 синдрома:
 1. ГИТ – упорито повръщане, често с примес на жлъчка, възможни са и диарии, които водят до дехидратация
 2. Зрителни нарушения – зрителни халюцинации, дисхроматопсия (цветно зрение).
 3. ЦНС – бучене в ушите, безсъние, световъртеж, делир, кома, гърчове
 4. Сърдечно-съдов – подчертана брадиаритмична дейност, екстрасистолия, камерно мъждене, ЕКГ – депресия на сегмента ST и плоска до инверсна T-вълна.

В някои случаи се наблюдават кожни алергични симптоми, придружени с тромбоцитопения.
- **Лечение:** стомашна промивка, медицински въглен, капково-венозна инфузия на глюкоза и електролити, KCl (перорално или в капково-венозната инфузия), атропин, антиаритмични, Na_2EDTA , Fab – фрагменти от антитела (сърдечни гликозиди), дихателна реанимация.

52.18.

ДРУГИ ЛЕЧЕБНИ РАСТЕНИЯ

52.19.

- Валериана - диланка (*Valeriana officinalis*) – корени и коренища

Съдържание: етерично масло (0,5-2%) – монотерпени и сесквитерпени, валепотриати (0,5-1,2%), флавоноиди, лигнани, слюзни вещества

Действие: Успокоява ЦНС, подобрява съня, спазмолитично

Приложение: при неврози (вкл. сърдечни), повишена възбудимост, безсъние, климактерични нервни смущения, базедова болест (като съпътстващо средство), начални стадии на хипертония, спазми на стомашно-чревния тракт и жлъчните пътища.

Симптоми на интоксикация: главоболие, отпадналост, адинамия, световъртеж, гадене, повръщане, хипотония, зрителни и слухови смущения, тромбоемболично действие (повишава съсирваемостта на кръвта).

Лечение: симптоматично

Внимание при: шофиране...

Не трябва да се приема със седативни, анксиолитици и алкохол!



Valeriana officinalis

52.20.

- **Мъжка папрат (*Dryopteris filix-mas*)**

Съдържание: **филицин (до 1,5%), етерично масло, флавоноиди и др.**

Действие: **глистогонно – ОТРОВНО** (за дрогата – *Rhizoma filicis maris*)!

Приложение:

Прилага се само по лекарско назначение! Приготвяне на екстракт, използван срещу опаразитяване с тении. В народната медицина се използва за унищожаване на паразити и насекоми.

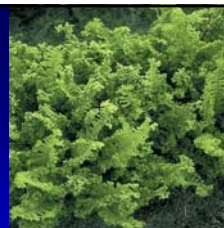
Клинична картина:

Тежък хемолитичен синдром – хемолитична анемия, хемоглобинемия, хемоглобинурия, тежка нефропатия, бъбречна недостатъчност, възбуждащо действие върху ЦНС, зрителен нерв – временна слепота - атрофия на очния нерв.

Противопоказно: при бременност – силни контракции!

Лечение:

Стомашна промивка, задължително салинно очистително, глюкокортикоиди, обилно количество водно-солеви разтвори, обменно кръвопреливане, симптоматично лечение.



Dryopteris filix-mas

52.21.

- **Синя хвойна (*Juniperus communis*) – шишарки от хвойна**

Съдържание: **етерично масло (около 2%), смоли (около 10%) и др.**

Действие: **диуретично, противовъзпалително, антисептично на пикочните пътища, спазмолитично.**

Приложение: при хронични възпалителни процеси на бъбреци, пикочен мехур, чернодробни и кожни заболявания, повишена киселинност на стомашния сок. Външно: при ревматизъм и кожни заболявания.

Противопоказно: при бременност и при увредена бъбречна функция!

Отравянията настъпват при предозиране на дрогата!

Клинична картина:

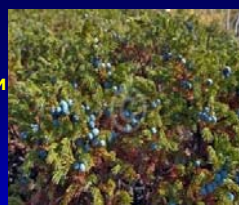
Тежки ГИТ явления – гадене, повръщане, силни диарии, понякога примесени с кръв.

Глухи сърдечни тонове, хипотония, мек аритмичен пулс, гърчове, токсичен нефрит, полиурия, хематурия, маточни контракции, аборт, метрорагии (кървене от матката), различна степен на промяна в съзнанието.

Лечение:

Провокирано повръщане, стомашна промивка с 0,05% воден разтвор на калиев перманганат, салинни очистителни, инфузии, симптоматично.

За около 2 седмици не се дават мазнини с храната.



Juniperus communis

52.22.

- **Рицин (*Ricinus communis*)**

Дрогата не се използва – СИЛНО ОТРОВНО (семена)!

Съдържание: масло (до 60%), токсичен белтък рицин (2-3%), рацинин (0,1-1%)

Приложение: суровина за получаване на рициново масло.

Остри отравяния са възможни:

- случайни (при малки деца)

Летален изход може да се причини от едно зърно.

- при производството на рициново масло, при нехигиенични трудови условия (по инхалационен път - рядко).



Ricinus communis

Клинична картина:

При поемане през ГИТ (започва от 1 до 12 часа след поемане на плода на растението) - обилни повръщания, кървави диарии, тежка дехидратация, остра хемолiza, тежка нефропатия, фебрилитет, булбарна парализа, имunosупресия, локални иритативни поражения върху кожата.

При инхалиране – ларингит, катарални явления от страна на горните дихателни пътища.

Лечение:

Стомашна промивка, очистителни, глюкокортикоиди, антихипоксични (ороцетам), инфузии на водно-солеви и глюкозни разтвори, хемотрансфузия – диализа, симптоматични и имунопротективни

52.23.

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Лечебно растение и хранителна добавка
(St. John's Wort)

52.24.

- **Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)**

Лечебно растение и хранителна добавка

Съдържание: кондензирани танини (3-12%), кондензирани антрахинони (0,1-0,3%) - хиперицин псевдохиперицин и др., катехини, кумарини, хиперфорин, флавоноиди и др.



Hypericum perforatum

Действие: противовъзпалително, адстрингентно, регенеративно, противомикробно, диуретично, подобрява оросяването на миокарда, засилва сърдечната дейност, антикоагулантно, умерено повишава кръвното налягане, тонизира ЦНС (антидепресантно действие – 1974, Weiss). Локално: анестетично. Притежава фотосенсибилизиращо действие!

Приложение: епителотонично при язвена болест, гастрит, ентероколит, атеросклероза, депресия. Външно: при гнойни и трудно зарастващи рани по кожата и лигавиците.

Reflavit C – съдържа: кондензирани катехини, изолирани от жълт кантарион + витамин С. Използва се при капиларотоксикози, гломерулонефрит, атеросклероза, възпалително-дегенеративни заболявания на вените.

52.25.

Нежелани лекарствени взаимодействия с жълт кантарион

Екстрактът от жълт кантарион повлиява метаболизма на редица лекарства - субстрати на CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 и CYP1A2:

- варфарин, циклоспорин, теофилин, дигоксин, орални контрацептиви, HIV-протеазни инхибитори (саквинавир, ритонавир, нелфинавир), HIV-инхибитори на обратната транскриптаза (невирапин), антиконвулсанти (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал).

Клинично-значими лекарствени взаимодействия на метаболитно ниво - предполага се, че в повечето случаи той действа като индуктор на CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 и CYP1A2, което води до промяна в метаболизма и намаляване на плазмените нива на съответните лекарства – субстрати на тези изоензими.

При внезапно спиране приема на жълт кантарион - съществува риск от интоксикация с лекарства, приемани едновременно с него, поради рязко повишаване на плазмените им нивата.

Нежелани лекарствени взаимодействия с жълт кантарион

Клинично-значими лекарствени взаимодействия

Жълтият кантарион повишава ефектите на MAO-инхибиторите и инхибиторите на обратното поемане на серотонин (SSRI) (циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин).

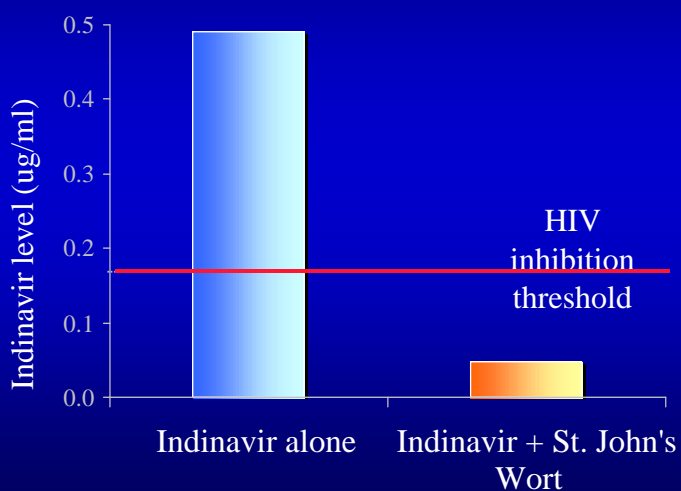
Поради засилени серотонинергични ефекти, са възможни и взаимодействия с някои антимигренозни лекарства (триптани – суматриптан, наратриптан, ризатриптан, золмитриптан).

Наред с данните за индуциращо действие на жълтия кантарион, се съобщават и данни за инхибиция, което вероятно е свързано с изследвания върху тотален екстракт и върху отделни активни компоненти.

По Harry H.S. Fong METHODS FOR ANALYSIS OF CASES OF ADVERSE EFFECTS OF HERBAL MEDICINES

52.27.

Жълтият кантарион (St. John's Wort) понижава плазмените нива на HIV протеазния инхибитор Indinavir



По Harry H.S. Fong METHODS FOR ANALYSIS OF CASES OF ADVERSE EFFECTS OF HERBAL MEDICINES

52.28.

THE LANCET

Volume 355, Number 9203 • Founded 1823 • Published weekly • Saturday 12 February 2000

EDITORIAL **NEWS**

509 Epidemic and pandemic 'flu 553 Suspicion over breast-cancer therapy trial

Indinavir concentrations and St John's wort

Stephen C Piscitelli, Aaron H Burstein, Goren Chait, Raul M Alfaro, Judith Falloon

St John's wort reduced the area under the curve of the HIV-1 protease inhibitor indinavir by a mean of 57% (SD 19) and decreased the extrapolated 8-h indinavir trough by 81% (16) in concomitant drug metabolised via the CYP450 pathway, or had persistent diarrhoea or a history of malabsorption. On the morning of day 1, fasting participants received

Time (h)	Control (µg/mL)	After St. John's Wort (µg/mL)
0	0	0
1	12.5	6.0
2	8.5	5.0
3	6.0	3.0
4	4.0	2.0
5	2.0	1.0
8	2.0	0.5

Time (h)

Indinavir concentration (µg/mL)

After St. John's Wort

To Harry H.S. Fong **METHODS FOR ANALYSIS OF CASES OF ADVERSE EFFECTS OF HERBAL MEDICINES** 52.29.

ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ

52.30.

Най-често използвани хранителни добавки – нежелани ефекти

- Жълт кантарион
- Гинко билоба
- Жен-шен
- Сена
- Ехинация и др.

52.31.

• Гинко (*Ginkgo biloba*)

Съдържание на екстракт от лист на гинко: флавонолови гликозиди на кемпферола и кверцетина; флавоноиди (гинкофлавоногликозиди – установено антиоксидантно действие)...

Действие: вазодилатиращо, подобряващо кръвообръщението (централно и периферно), антиоксидантно, стимулира умствената дейност, подобрява паметта, спазмолитично, противовъзпалително.

Нежелани ефекти: ГИТ проблеми, главоболие, замаяност, зачервяване на очите с чувство за чуждо тяло

Взаимодействия:

Не трябва да се взема с аспирин, витамин Е, чесън, джинджирил, кумадин и хепарин!

С варфарин – възможни кръвоизливи

Повишено кръвно налягане с тиазидни диуретици.

Повишава риск от пост-оперативни кръвоизливи.

Повишава нивата на нифедипин и други лекарства – субстрати на CYP3A4 – възможен инхибитор.



Ginkgo biloba

52.32.

- **Жен-шен (*Panax ginseng*)**

Съдържание: тритерпенови сапонини – гинзенозиди, етерични масла, фитостероли и др.

Действие: общо тонизиращо, стимулира процесите на обучение и запаметяване, подобрява адаптогенните възможности на организма.

Приложение: изтощение, отпадналост, преумора, мускулна слабост, атеросклероза и др.

Нежелани ефекти: нервност, възбудимост, хипогликемично действие, при продължителна употреба (2г.) – сънливост, депресия и др.

Взаимодействия: възможна промяна на плазмените нива на алкохол, варфарин, инсулин и орални противодиабетни.



Panax ginseng



52.33.

- **Сена – майчин лист (*Cassia angustifolia*)**

Съдържание: антрахинонови гликозиди (~3%) - сенозиди

Действие: слабително, очистително, диуретично

Нежелани ефекти: хроничното прилагане води до “синдром на зависимост към лаксативите” – характеризира се с нарушена перисталтика, както при отсъствие, така и при приложение на сена. Злоупотребата може да доведе до: диария, нарушен електролитен баланс.

Взаимодействие с лекарства - при комбинирано приложение с диуретици - води до тежка загуба на калий.

Противопоказания:

Болест на Crohn, колит, абдоминални болки.

Деца под 12 год.

Бременни, кърмачки.



Cassia angustifolia

52.34.

- **Ехинацея (*Echinacea purpurea*)**

Съдържание: основно флавоноиди (антоциани), феноли, полизахариди и др.

Действие: имуностимулиращо

Нежелани ефекти: гадене, замаяност, обриви, дерматити, сърбежи, астматични пристъпи, хепатотоксичност – в умерена степен, преходни.

Не трябва да се дава при хора с прогресиращи системни и автоимунни заболявания, заболявания на съединителната тъкан!

Не трябва да се прилага едновременно с имunosупресори и хепатотоксични лекарства!



Echinacea purpurea



Echinacea (American Cancer Society, 2007) 52.35.

ХРАНИТЕЛНИ ПРОДУКТИ ОТ РАСТИТЕЛЕН ПРОИЗХОД

52.36.

- **Чесън (*Allium sativum*)**

Съдържание: алиин → алицин и производни, етерично масло (0,1-0,3% - с основни съставки: диалилдисулфид - 60%) и др.

Действие: Разширява кръвоносните съдове, понижава артериалното налягане, забавя и усилва сърдечните съкращения, антихиперхолестеролемично, антисептично.

Нежелани ефекти: Може да отключи ГИТ смущения, промяна във флората на интестинума, алергични, хипотензивни реакции.

Взаимодействия:

Може да индуцира CYP3A4 и да понижи плазмените нива на лекарства – субстрати на този изоензим.

Може да потенцира ефекта на антихипертензивни и антикоагулантни медикаменти.

Променя фармакокинетиката на парацетамол, намалява кръвната концентрация на варфарин и антихипергликемични продукти (хлорпропамид).



Allium sativum



52.37.

- **Сок от грейпфрут**

Съдържание: флавоноиди – нарингин и нарингенин (агликон); кумарини – бергамотин и дихидробергамотин; сесквитерпени.

Хранителни свойства: Грейпфрут е източник на много полезни хранителни съставки, участващи в една здравословна диета.

Съдържа: витамин С, пектинови фибри
антиоксидант – ликопен (в червен грейпфрут) и др.

Действие: антиоксидантно,
антихиперхолестеролемично.

Екстракт от семена на грейпфрут – антимикробно и антимикотично.



52.38.

Сок от грейпфрут – лекарствени взаимодействия:



Биологично активните вещества, съдържащи се в сок от грейпфрут инхибират в различна степен някои от изоформите на чернодробния цитохром P450: флавоноидите (нарингин) - CYP1A2 CYP3A4; сесквитерпените - CYP2A6, CYP2C19; бергамотин - CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 (Tassaneeykul W. et al., 2000).

При едновременно прилагане на сок от грейпфрут с: блокери на калциевите канали – нифедипин, нитрендипин; антиконвулсанти; анксиолитици; циклоспорин; ксантинови производни; антикоагуланти; противовирусни; кетоконазол; парацетамол; антихистамини и др., е възможно повлияване на техния метаболизъм.

52.39.

Сок от грейпфрут – лекарствени взаимодействия:



Редица проучвания установяват, че нарингенин, бергамотин и дихидроксибергамотин инхибират изоформата CYP3A4 в интестинума, което води до повишени плазмени нива и променени ефекти на редица лекарства.

Garg SK, 1998 – Ефекти на сок от грейпфрут върху карбамазепиновата бионаличност при пациенти с епилепсия;
Bailey DG, 2004 – Взаимодействия с кардиоваскуларни лекарства;
Bressler R, 2006 – Потенциране токсичността на някои лекарства при взаимодействие със сок от грейпфрут.

52.40.

СУР	ИНХИБИТОР	ИНДУКТОР
1A2	Сок от грейфрут (кверцитин, нарингенин) Лайка (<i>Matricaria chamomilla</i>) Кофени (еднократна доза от 400 mg) Хмел (<i>Humulus lupulus</i>) Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)-активните компоненти Валериана (<i>Valeriana officinalis</i>) Мечо грозде (<i>Arctostafilus Uva Ursea</i>) Кава-кава (<i>Piper methisticum</i>)	Броколи Брюкселско зеле Карфиол Кофени (след многократно прилагане) Сладък корен (<i>Glycyrriza glabra</i>) Масло от розмарин (<i>Rosmarinus officinalis</i>) Кромид лук (<i>Allium cepa</i>) Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) – тотален екстракт
2B1		Сладък корен (<i>Glycyrriza glabra</i>) Масло от розмарин (<i>Rosmarinus officinalis</i>) Хмел (<i>Humulus lupulus</i>) Кромид лук (<i>Allium cepa</i>)
2C19	Жен-шен (<i>Panax ginseng</i>) – слаб Сок от грейфрут (сесквитерпени)	Диосгенин
2C9	Бял трън (<i>Sylibum marianum</i>) Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)-активните компоненти Сок от грейфрут (бергамутин)	Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) – тотален екстракт Сладък корен (<i>Glycyrriza glabra</i>)
2D6	Жен-шен (<i>Panax ginseng</i>) – слаб Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)-активните компоненти Сок от грейфрут (бергамутин)	Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) – тотален екстракт
2E1	Кромид лук (<i>Allium cepa</i>) Сок от грейфрут (бергамутин)	Масло от розмарин (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
3A4	Бял трън (<i>Sylibum marianum</i>) Гинко (<i>Ginko biloba</i>) Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)-активните компоненти Сок от грейфрут (кверцитин, нарингенин)	Сладък корен (<i>Glycyrriza glabra</i>) Масло от розмарин (<i>Rosmarinus officinalis</i>) Чесън (<i>Allium sativum</i>) Жен-шен (<i>Panax ginseng</i>) Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)- тотален екстракт

Методи за анализ на случаи с НЛР, наблюдавани при растения, използвани в лечебната практика

1. Наблюдение при използването им
2. Пре- и пост- маркетингово наблюдение и контрол
3. Доклади и данни от Центрове по лекарствена безопасност
4. Анализ на данни от научна литература
5. Данни от научно-изследователски лаборатории

Мониториране на токсични ефекти с оглед безопасност при използването на растения в лечебната практика

- **Симптоми на остра интоксикация и/или на дискомфорт**
- **Гадене/Повръщане**
- **Промени в кръвното налягане и сърдечната честота**
- **Замаяност/Главоболие**
- **Диария; Променена диуреза**
- **Нарушения в клинично-лабораторните показатели**

- **Мониториране на жизненоважните функции в първите 12 часа – в болнична обстановка**
- **Наблюдение за проява на клинични признаци и симптоми на: 1, 2, 7, 14, 30, 60, 120 ден и т.н.**