

№3. Опасный цитрус

Влияние грейпфрутового сока на биодоступность лекарственных препаратов связано с наличием в нем множества веществ, относящихся к группам флавоноидов и фуранокумаринов. В разной степени почти все они все способны ингибировать клеточные системы транспорта и деградации лекарств. Исключением является флавоноид нарингина – это вещество само по себе на биодоступность не влияет, но превращается в кишечнике в нарингенин, который нарушает работу цитохрома P450 (CYP3A4). Таким образом, влияние грейпфрутового сока на биодоступность лекарств можно рассматривать как объединенное воздействие всех ингибирующих веществ, содержащихся в соке. В зависимости от источника сока и технологии приготовления, их концентрации могут очень значительно варьировать. Так в одном из исследований было показано, что в 59 случайно выбранных образцах грейпфрутового сока концентрация бергамоттина различалась в 10 раз, а концентрация дигидроксибергамоттина – в 40 раз.[1]

На сегодняшний день доказано, что употребление грейпфрутового сока изменяет биодоступность более чем 80 лекарственных препаратов, которые по химической структуре и по механизму действия относятся к абсолютно разным группам. Обычно сочетание грейпфрутового сока с лекарством вызывает повышение его биодоступности, что может приводить к эффекту передозировки даже при использовании лекарств в рекомендованных дозах [2,3].

Под биодоступностью понимается степень усвояемости лекарства – относительное количество лекарственного вещества, достигающее до места его действия в организме. Обычно для определения биодоступности лекарства используется AUC – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию препарата в плазме крови в течение всего времени его действия. Чаще всего совместное употребление грейпфрутового сока и лекарства приводит к повышению AUC в 1,5-2 раза, реже наблюдается уменьшение AUC.

Воздействие грейпфрутового сока на биодоступность лекарственного препарата сохраняется достаточно долго. Финские ученые еще в 2000 году выяснили, что даже через сутки после последнего приема сока сохраняется около 10% первоначального эффекта. Полностью воздействие сока исчезает между 3 и 7 днем после его последнего приема.[4]

В экспериментах *in vitro* было показано, что грейпфрутовый сок способен нарушать работу эстераз, сульфонилтрансфераз, полипептидов-транспортеров органических анионов (OATPs – organic anion-transporting polypeptides), CYP3A4 (изоформа цитохрома P450) и P-гликопротеина. Три последние отвечают за биодоступность лекарств.[5]

CYP3A4 – это одна из изоформ цитохрома P450, задачей которого является окисление различных чужеродных веществ, в том числе и лекарств. Грейпфрутовый сок нарушает работу CYP3A4 и, тем самым, тормозит процесс окисления и повышает биодоступность лекарств.

В небольших дозах (250 мл) грейпфрутовый сок ингибирует CYP3A4 только в клетках кишечника, то есть он влияет на максимальную концентрацию лекарств, вводимых перорально, в плазме крови.[6]

Нарушение работы CYP3A4 в клетках кишечника необратимо. Восстановление его активности происходит только за счет синтеза новых молекул этого фермента. Время полувосстановления активности цитохрома P450 в эпителии кишечника после полного ингибирования составляет приблизительно 23 часа. [7]

При увеличении количества грейпфрутового сока или его концентрации возможно ингибирование CYP3A4 не только в клетках кишечника, но и в клетках печени. Эксперименты показали, что уже при двукратном увеличении дозы сока (240 мл сока с двойной концентрацией против 240 мл однократного) наблюдалось изменение AUC, максимальной концентрации и времени полужизни эритромицина, введенного парентерально.

P-гликопротеин

P-гликопротеин – трансмембранная АТФаза, является транспортным белком, функционирует как энергозависимый насос, осуществляющий выброс токсинов из клетки против градиента концентрации. Ингибирование P-гликопротеина также может повышать биодоступность лекарственных средств. Считается, что нарушение работы P-гликопротеина компонентами грейпфрутового сока само по себе невелико и обратимо.[8,9].

Полипептиды-транспортёры органических анионов

Полипептиды-транспортёры органических анионов (ОАТР) – это группа трансмембранных белков, облегчающих транспорт через клеточную мембрану крупных молекул, имеющих отрицательный заряд. В отличие от ингибирования CYP3A4 и P-гликопротеина, нарушение работы ОАТР уменьшает биодоступность лекарств.

Повреждение ОАТР грейпфрутовым соком является обратимым и достаточно кратковременным – проходит уже через четыре часа после приема сока.[9]

Таким образом, уменьшится или увеличится биодоступность лекарства, запитого грейпфрутовым соком, во многом зависит от химической структуры самого лекарства. Увеличение биодоступности происходит, если препарат узнается кишечной изоформой цитохрома P450 (CYP3A4) и (или) P-

гликопротеином. Грейпфрутовый сок уменьшает биодоступность лекарственного средства, если оно не узнается кишечной изоформой цитохрома P450 и P-гликопротеином, и при этом в его транспорте участвуют OATP (транспортёры органических анионов). К лекарствам, чья биодоступность уменьшается на фоне грейпфрутового сока, относятся: итраконазол, цефипролол, талинолол, этопозид и фексофенадин.[10,11].

Что же касается действия соков других цитрусовых, то существуют следующие данные: севильские (кислые) апельсины, как и грейпфрут, содержат бергамоттин и 6'7'-дигидроксибергамоттин, и могут взаимодействовать с препаратами, метаболизируемыми CYP3A4. Помело, разновидность грейпфрута, произрастающая в Индии и других азиатских странах, обладает аналогичным эффектом. Апельсины, мандарины и лимоны и полученные из них соки не обладают выраженным ингибирующим эффектом на CYP3A4 [12].

В качестве примера группы лекарственных препаратов, на которую прием грейпфрутового сока не влияет мы взяли статины. Статины – это лекарственные средства, которые понижают уровень холестерина в плазме крови. Они подавляют фермент ГМГ-КоА редуктазу, что приводит к сокращению уровня холестерина. Грейпфрутовый сок все же вызывает повышение уровня некоторых статиновых препаратов в кровотоке (Алтопрев, Адвикор, Липитор), однако грейпфрутовый сок не взаимодействует со следующими статиновыми препаратами: Лескол, Крестор, Правахол.

Причина, по которой воздействие грейпфрутов не затрагивает эти препараты, состоит в том, что ферменты, которые осуществляют их расщепление, отличаются от тех, что участвуют в этом процессе в норме. Поэтому возможно применение статиновых препаратов, которые абсорбируются организмом по-разному. Крестор и Правахол (правастатины) используются для понижения уровня холестерина при отсутствии эффектов, вызываемых взаимодействием с грейпфрутовым соком [13].

Список использованной литературы:

1. Widmer, Wilbur; "FURANOCOUMARIN CONTENT IN COMMERCIAL GRAPEFRUIT JUICE AND ABSENCE IN GRAPEFRUIT/TANGERINE HYBRIDS (TANGELOS)"; Annual Meeting of the Institute of Food Technologists, May 16, 2003.

2. David G. Bailey BScPhm PhD, George Dresser MD PhD, J. Malcolm O. Arnold MB BCh MD; "Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?" *CMAG* November 26, 2012.
3. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ; "the effect of grapefruit juice on drug disposition."; *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* Volume 7, Issue 3, 2011.
4. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ; "Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin."; *Clinical Pharmacology & Therapeutics* Volume 68, Issue 4, pages 384–390, October 2000.
5. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ; "The effect of grapefruit juice on drug disposition"; *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011 Mar;7(3).
6. Veronese ML, Gillen LP, Burke JP, Dorval EP, Hauck WW, Pequignot E, Waldman SA, Greenberg HE; "Exposure-dependent inhibition of intestinal and hepatic CYP3A4 in vivo by grapefruit juice"; *J Clin Pharmacol.* 2003 Aug;43(8).
7. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Chen G, Weemhoff JL, Jen C, Kelley CJ, LeDuc BW, Zinny MA; "Time course of recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice"; *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Aug;74(2);
8. Schwarz UI, Seemann D, Oertel R, Miehle S, Kuhlisch E, Fromm MF, Kim RB, Bailey DG, Kirch W; "Grapefruit juice ingestion significantly reduces talinolol bioavailability"; *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Apr;77(4).
9. Wachter VJ, Wu CY, Benet LZ; "Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy."; *Mol Carcinog.* 1995 Jul;13(3).
10. Glaeser H, Bailey DG, Dresser GK, Gregor JC, Schwarz UI, McGrath JS, Jolicoeur E, Lee W, Leake BF, Tirona RG, Kim RB; "Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans"; *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Mar;81(3);
11. Hanley MJ¹, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ; "The effect of grapefruit juice on drug disposition"; *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011 Mar;7(3).
12. Drug interactions with grapefruit juice. *The Medical Letter* 2004; 46 (1173): 2-4.
13. <http://www.vitaminov.net/rus-drugsafety-0-0-25027.html>