

Опасный цитрус

Известно, что употребление грейпфрута во время приема некоторых лекарственных препаратов, вызывает порой нежелательные побочные эффекты. Объясните механизм данного явления и предложите классы лекарственных препаратов, которые можно принимать в сочетании с грейпфрутовым соком. Существуют ли ограничения для других цитрусовых?

В ноябре 2012 года канадские врачи собрали данные по всем известным исследованиям на тему «взаимодействие лекарств с грейпфрутовым соком» [1]. В большинстве экспериментов использовалось небольшое количество сока (240 мл), выпиваемого до или во время приема лекарства. Исследования, вошедшие в обзор, были выполнены на хорошем уровне и являлись статистически достоверными. Итак, суммируем информацию по заживанию лекарств грейпфрутовым соком.

На сегодняшний день доказано, что употребление грейпфрутового сока (или грейпфрута) 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. 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 [2]. 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 [3]. Полностью воздействие сока исчезает между 3 и 7 днем после его последнего приема.

Почему меняется биодоступность лекарств? В экспериментах *in vitro* было показано [4], 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.

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 AUC и максимальную концентрацию лекарств, вводимых перорально, в плазме крови [5]. 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 [6]. 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. Данных о времени восстановления активности «печеночной» CYP3A4 нет.

P-гликопротеин – трансмембранная АТФаза, расположенная на апикальной мембране энтероцитов. Этот фермент переносит различные чужеродные вещества из цитоплазмы

клеток в просвет кишечника за счет энергии АТФ. Ингибирование Р-гликопротеина также может повышать биодоступность лекарственных средств. Считается, что нарушение работы Р-гликопротеина компонентами грейпфрутового сока само по себе невелико и обратимо [7]. Однако оно может привести к ухудшению работы СУР3А4 [8].

Полипептиды-транспортеры органических анионов (ОАТР) – это группа трансмембранных белков, облегчающих транспорт через клеточную мембрану крупных молекул, имеющих отрицательный заряд. В отличие от ингибирования СУР3А4 и Р-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 Р450 (СУР3А4) и (или) Р-гликопротеином. Грейпфрутовый сок уменьшает биодоступность лекарственного средства, если оно не узнается кишечной изоформой цитохрома Р450 и Р-гликопротеином, и при этом в его транспорте участвуют ОАТР (транспортеры органических анионов). К лекарствам, чья биодоступность уменьшается на фоне грейпфрутового сока, относятся: итраконазол, целипролол, талинолол, этопозид и фексофенадин [10].

Вещества, содержащиеся в грейпфрутовом соке и влияющие на содержание лекарств в крови.

Фуранокумарины. Они блокируют работу одного из важнейших ферментов(СУР3А4), благодаря которому метаболизируется большое количество лекарств. В результате в кровь проникает медицинских препаратов больше, чем должно быть, и они оказывают токсическое действие на организм. Для восстановления нормальной работы этого фермента требуется 72 часа после употребления грейпфрута. Данное вещество, фуранокумарин, содержится только в грейпфруте, другие цитрусовые не содержат его.

Флавоноиды. Тоже блокируют ряд ферментов, которые отвечают за переработку лекарственных веществ в разных органах. Метаболизм лекарств замедляется. В итоге в организме накапливается повышенная концентрация препаратов.

Несовместимые с грейпфрутом следующие препараты: лекарства от рака, препараты от давления, статины, антибиотики, обезболивающие препараты, антидепрессанты. В настоящее время известно 85 препаратов. Среди них: транквилизаторы бензодиазепины (Феназепам, Диазепам и т.п.); антиэпилептические препараты (Карбомазепин), антиаритмические (Кордарон); антимигренозные (Эрготамин); препараты от эректильной дисфункции (Виагра, Сиалис); противозачаточные препараты, антиаллергические (Фексофенидин).

При употреблении такого сока натошак могут сказаться неприятные последствия на слизистых пищевода и желудка, на зубах и деснах. Ведь грейпфрут обладает повышенной кислотностью. Поэтому и всем, страдающим повышенной кислотностью желудка, этот цитрус противопоказан. Разве что в минимальных количествах

Классы лекарств, которые можно применять с грейпфрутом: все остальные виды лекарств, не входящие в список 85 препаратов, противопоказанных в применении вместе с грейпфрутом. Например, витамины, анальгетики, спазмолитики, противовирусные средства, препараты для лечения простуды (но не антибиотики), различные препараты местного назначения, не попадающие напрямую в кровоток и в печень.

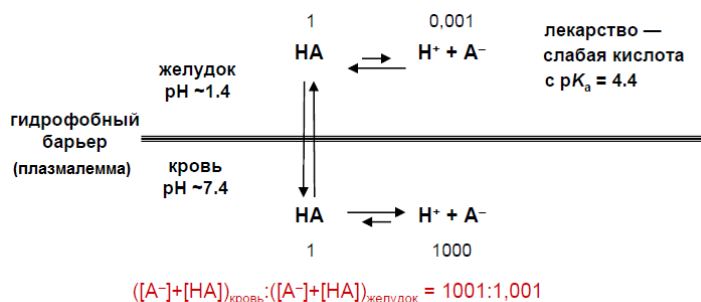
Выше были рассмотрены механизмы, влияющие на работу переносчиков веществ через мембрану. Кроме него есть принципиально другой механизм – **свободная диффузия**. Известно, что незаряженные гидрофобные молекулы (например, стероидные гормоны) могут свободно диффундировать через плазматическую мембрану, так как она также гидрофобна.

Рассмотрим модель прохождения сквозь мембрану незаряженной молекулы, которая может при определенных условиях ионизовываться. Предположим, что рКа лекарственного препарата равен 4,4 (пример – хлордиазепоксид [11]), рН среды в желудке – 1,4, а рН крови – 7,4.

Согласно уравнению Гендерсона, имеем следующее равенство:

$$\lg ([A^-]/[HA]) = \text{pH} - \text{pKa},$$

где $[A^-]/[HA]$ – отношение ионизованной формы лекарства к электронейтральной. В желудке при выбранных нами условиях их соотношение будет равно 0,001:1, а в крови – 1000:1 [12].



При таких условиях лекарство будет всасываться практически полностью.

Грейпфрутовый сок способен закислить среду, сдвигая равновесие лекарства в желудке вправо (см. рисунок), тем самым повышая эффективность всасывания согласно нашей модели.

Выводы: грейпфрут не стоит принимать со многими лекарствами из-за фуранокумарина, который очень долго расщепляется в печени, и концентрация лекарства в несколько раз превышает допустимую норму. Это вещество содержится только в грейпфруте, значит другие цитрусовые можно принимать с лекарствами. Грейпфрут можно есть в сочетании с витаминами, местными препаратами, другими лекарствами, не связанные с работой печени, и с осторожностью со всеми другими препаратами. Однако при некоторых условиях лекарственные препараты могут усваиваться гораздо эффективнее.

Литература:

1. Bailey D. G., Dresser G., Arnold J. M. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? // CMAJ: Canadian Medical Association journal = Journal de l'Association medicale canadienne. – 2013. – Т. 185. – №. 4. – С. 309-316.
2. 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) :267–86.
3. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. // Clin Pharmacol Ther. 2000 Oct;68(4):384-90.
4. 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):267-86.
5. 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):831-9.
6. 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):121-9.
7. Schwarz UI, Seemann D, Oertel R, Miehlke S, Kuhlisch E, Fromm MF, Kim RB, Bailey DG, Kirch W. Grapefruit juice ingestion significantly reduces talinlolol bioavailability. // Clin Pharmacol Ther. 2005 Apr;77(4):291-301.

8. 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):129-34.
9. 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):362-70.
10. 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):267-86.
(1–10: по сайту http://medpro.ru/digest/greipfrutovyi_sok_i_lekarstva)
- 11 Зырянов С. К., Соколов А. В., Белоусов Ю. Б. Фармакокинетика лекарственных средств у детей разных возрастных групп. // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* – 2011. – №2 – С. 70–76.
- 12 Жарков Д. О. Курс лекций по молекулярным основам фармакологии для студентов ФЕН НГУ, 2013.