

## INTERAKCE FLAVONOIDŮ S KONVENČNÍMI LÉČIVY

Tůmová Lenka, Sigmundová Tereza

### Farmakokinetické interakce flavonoidů

Stejně jako s léčivými je s flavonoidy v těle zacházeno jako s cizorodými látkami (xenobiotiky). Na jejich metabolismu a transportu se podílejí stejné enzymové a přenašečové systémy, díky čemuž jsou flavonoidy potenciálními modulátory farmakokinetických parametrů léčiv.

ABC (ATP binding cassette) transportéry je nadrodina transmembránových proteinů schopných přenášet bioaktivní sloučeniny převážně ven z buněk v rámci distribuce látek do jiných orgánů nebo vylučování z organismu za spotřeby molekuly ATP. K efluxním ABC transportérům řadíme P-glykoprotein (P-gp), MRP (multidrug resistance related protein) a BCRP (breast cancer resistance protein). P-gp, MRP a BCRP prostupují apikální membrány různých orgánů, jako jsou střeva, játra a ledviny. Díky své efluxní aktivitě hrají důležitou roli v omezení vstupu xenobiotik do organismu. Výzkumy ukazují, že se flavonoidy váží na ABC transportéry a mohou ovlivnit absorpci léčiv ve střevě, jejich distribuci v organismu či biliární vylučování<sup>1</sup>. Nedávná studie, zaměřená na transport ritonaviru do centrálního systému *in vitro* na mikrovaskulárních endoteliálních buňkách lidského mozku (HBMEC) a *in vivo* na myších modelech, prokázala zvýšenou intracelulární kumulaci a lepší dostupnost v mozkové tkáni ritonaviru při současném podání s kvercetinem oproti samostatnému podání<sup>2</sup>.

Zároveň je zkoumána modulace efluxních transportérů nádorových buněk flavonoidy. Kvercetin a dalším flavonoidním sloučeninám je připisována antikancerogenní aktivita. Mimo jiné jsou schopné inhibovat eflux protinádorových léčiv ABC transportéry a zajistit tak jejich dostupnost v nádorových buňkách. V *in vitro* studii byly buňky exprimující MRP vystaveny působení daunorubicinu, cytostatika ze skupiny anthracyklinových antibiotik, společně



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

s kvercetinem. Působení kvercetinu vedlo k poklesu efluxu daunorubicinu a zároveň ke zvýšení jeho intracelulární koncentrace<sup>3</sup>.

Interakce na ABC přenašečích jsou nejčastěji studovány *in vitro* na kultivovaných epiteliálních buňkách (Caco-2, MDCK buňky), při čemž se porovnává vliv specifických inhibitorů ABC transportérů (verapamil) a flavonoidů. Je však třeba si uvědomit, že v lidském organismu probíhají tyto procesy mnohem komplexněji a je složité využít výsledky z *in vitro* a zvířecích studií pro přímé vyvození závěrů o působení na ABC transportéry člověka.

Další rozsáhlou skupinou transportérů, která může být ovlivněna činností flavonoidů, jsou SLC (solut carrier) transportéry zahrnující OATP (polypeptid transportující organické anionty) a OAT (transportér organických aniontů). Na rozdíl od ABC přenašečů ke své činnosti nepotřebují ATP a zaměřují se hlavně na uptake širokého spektra xenobiotik i endogenních látek. V roce 2002 byla zaznamenána interakce mezi fexofenadinem, minimálně metabolizovaným antihistaminikem a grapefruitovým džusem. Na zdravých dobrovolnících byl testován efekt grapefruitového džusu na efluxní transportér P-gp. Výsledky ale ukázaly neočekávaný pokles hladin fexofenadinu. Tento zdánlivě paradoxní účinek byl pozorován i v dalších čtyřech nezávislých klinických studiích v následujících pěti letech. Později byl tento jev vysvětlen tak, že flavanony (naringin, hesperidin) obsažené v grapefruitovém džusu inhibují přenašeč OATP, zabraňují tak absorpci fexofenadinu a snižují jeho biodostupnost<sup>8,9</sup>.

Flavonoidy v organismu vedle přenašečových systémů rovněž interagují s enzymy. Zvláště důležité jsou enzymy cytochromu P450, které zajišťují biotransformaci řady xenobiotik i endobiotik. Existují dva základní způsoby ovlivnění těchto enzymů. Indukce enzymů a stimulace jejich aktivity flavonoidy může vést buď k urychlení eliminace z těla a ztrátě terapeutického účinku, nebo má-li léčivo charakter proléčiva, dochází ke zvyšování přeměny na aktivní formu a k urychlení účinku. Flavonoidem zprostředkovaná inhibice enzymů může buď blokovat vylučování léčiva a způsobit akumulaci léčiva v těle, nebo zabránit konverzi prekursoru na aktivní sloučeninu. Jinými slovy, flavonoid-lékové interakce na CYP450 mohou vést ke ztrátě terapeutického účinku nebo naopak k předávkování léky, při tom obě situace mohou být život ohrožující. Vzhledem k tomu, že isoforma CYP3A4 je zodpovědná za



metabolismus velkého množství léčiv a jiných komponent, je efektu flavonoidů na tento enzym přičítán velký význam s ohledem na interakce flavonoid-léčivo<sup>6</sup>.

#### Použitá literatura

1. MIRON A., APROTOSOAIE A. C., TRIFAN A., et al.: Flavonoids as modulators of metabolic enzymes and drug transporters. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017; 1398(1), 152-167
2. LIANG G., LI N., MA L., et al.: Effect of quercetin on the transport of ritonavir to the central nervous system in vitro and in vivo. *Acta Pharmaceutica*. 2016; 66(1)
3. JOHNSON E. J., WON C. S., KÖCK K., et al.: Prioritizing pharmacokinetic drug interaction precipitants in natural products: application to OATP inhibitors in grapefruit juice. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2017; 38(3), 251-259
4. JOHNSON E. J., WON C. S., KÖCK K., et al.: Prioritizing pharmacokinetic drug interaction precipitants in natural products: application to OATP inhibitors in grapefruit juice. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2017; 38(3), 251-259
5. WON C. S., LAN T., VANDERMOLLEN K. M., et al.: A Modified Grapefruit Juice Eliminates Two Compound Classes as Major Mediators of the Grapefruit Juice-Fexofenadine Interaction: An In Vitro-In Vivo “Connect”. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 53(9), 982-990
6. ANZENBACHER P., ZANGER U. M.: *Metabolism of drugs and other xenobiotics*. Weinheim: Wiley-VCH. 2012; 543-582

