

INTERAKCE VYBRANÝCH ROSTLIN S OBSAHEM FLAVONOIDŮ - I.

Tůmová Lenka, Sigmundová Tereza

Citrusové plody

U pacientů užívajících celou řadu léků je třeba mít na paměti i potencionální vliv potravy a nápojů. Citrusové plody jsou často velmi oblíbenou součástí jídelníčku, obsahují mnoho vitaminů a tělu prospěšných látek. Je ale důležité vědět, že při užívání některých léčiv spolu s citrusy nebo šťávami z nich lisovanými může dojít ke změně jejich farmakokinetického profilu, a tím pádem k ovlivnění jejich účinků.

Kromě vitaminů a dalších výživových složek, kvůli kterým se většina z nich konzumuje jako ovoce, obsahují citrusové plody i nemalé množství sekundárních metabolitů. Právě ty bývají zodpovědné za ovlivnění metabolismu léčiv. Jako první byla náhodně objevena interakce grapefruitové šťávy v roce 1989. Vědci sledovali vliv alkoholu na felodipin užívaný při léčbě hypertenze. Účastníci studie dostávali k zapíjení léku a zamaskování chuti alkoholu grapefruitový džus. Výsledky pak následně neočekávaně ukázaly mnohonásobně zvýšené koncentrace felodipinu v krvi^{1,2}. Od té doby byly publikovány desítky prací popisující zvyšování ploch pod křivkou (AUC) i maximálních plazmatických koncentrací (c_{max}) řady léčiv podaných v kombinaci s grapefruitovým džusem.

Jsou známy dva hlavní mechanismy, kterými složky grapefruitové šťávy zasahují do metabolismu léčiv. Za prvé, grapefruit obsahuje furanokumariny (bergamotin, 6',7'-dihydroxybergamotin, bergapten), které mohou zapříčinit irreverzibilní inhibici enzymů CYP450, a to zejména isoformy CYP3A4, která je zodpovědná za biotransformaci zhruba 50 % léčiv. V menší míře dochází také k ovlivnění CYP2D6, CYP2C9 a dalších isoenzymů. CYP3A4 je lokalizován v enterocytech tenkého střeva a v hepatocytech jater. Perorálně podané léky mohou být tedy tímto enzymem dvakrát metabolizovány před dosažením systémové cirkulace. Výsledkem inhibice enzymu je snížení presystémového metabolismu léčiv, a tím pádem i zvýšení jejich biodostupnosti. Neočekávaná vysoká dávka léčiva v krvi může vést i



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



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

k fatální toxicitě léku. Protože se furanokumariny váží na aktivní místo enzymu kovalentně, je inhibice nevratná a aktivita CYP3A4 je narušena, dokud není enzym nasyntetizován *de novo*, což může trvat až tři dny^{1, 3, 4, 5}.

Některé *in vitro* studie ukazují, že látky obsažené v grapefruitové šťávě mohou kromě CYP3A4 inhibovat i aktivitu P-glykoproteinu. Ten se nachází mimo jiné na povrchu enterocytů a zásadně ovlivňuje farmakokinetické parametry svých substrátů. U perorálně podaných léčiv limituje jejich absorpci a tím i plazmatické hladiny cestou aktivní exkrece ven z buněk. Řada substrátů, ale i inhibitorů P-glykoproteinu je společná se substráty CYP3A4, což je dáno afinitou obou systémů k podobným chemickým strukturám. O vlivu grapefruitové šťávy na P-glykoprotein zatím není dostatek informací. Za účelem zkoumání potenciální interakce mezi grapefruitovou šťávou a kolchicinem, substrátem P-glykoproteinu a CYP3A4, byla provedena studie *in vitro* na Caco-2 buňkách, které jsou využívány k predikci absorbované frakce léčiva po perorálním podání. V této studii byl zjišťován vliv různých koncentrací grapefruitového džusu a jeho hlavních složek (6'-7'-dihydroxybergamotin, naringin a naringenin) na sekreci kolchicinu sliznicí Caco-2 buněk. Výsledky prokázaly snížení sekrece kolchicinu v přítomnosti grapefruitové šťávy a tedy její možné působení na efluxní transportér P-glykoprotein⁶. Na druhou stranu, jiné studie zjistily, že farmakokinetické parametry digoxinu (substrátu P-glykoproteinu) nebyly významně ovlivněny příjmem grapefruitových šťáv u zdravých dobrovolníků. Otázka ovlivnění činnosti P-glykoproteinu složkami grapefruitové šťávy zůstává zatím i nadále nezodpovězena. K získání více informací by byla potřeba k výzkumu vhodná látka s nízkou biodostupností po perorálním podání, která je snižována hlavně činností P-glykoproteinu^{1,2}.

Druhý, relativně méně prostudovaný mechanismus zahrnuje inhibici OATP (polypeptidových transportérů pro organické anionty), rodiny proteinů účastnících se transportu žlučových kyselin, hormonů a léčiv. Tyto přenašeče lze nalézt na apikálních membránách enterocytů, kde se podílejí na absorpci některých látek z trávicího traktu. V játrech poté zajišťují pohyb těchto látek z krve do hepatocytu. Na inhibici OATP se podílejí hlavně látky flavonoidní povahy obsažené v grapefruitovém (naringin, naringenin, kvercetin, hesperidin, kempferol), ale i například v pomerančovém nebo jablečném džusu. Výsledkem interakce zprostředkované přes



inhibici přenašečů může být, na rozdíl od interakcí na CYP3A4, selhání terapie u léčiv, které jsou pomocí OATP transportovány (např. fexofenadin, fluorochinolony, beta-blokátory, aliskiren), a to v důsledku snížení jejich systémové expozice^{1,3}.

Pro výzkum lékových interakcí se obvykle provádějí tzv. cross-over design studie, při kterých jsou srovnávány farmakokinetické parametry (AUC a c_{max}) léčiva podaného s grapefruitovou šťávou a kontrolní podání nejčastěji s vodou. Rozsah změn ve farmakokinetice je závislý nejen na typu léčiva, ale i na množství, koncentraci a frekvenci podávání grapefruitového džusu. V současnosti je známo kolem 90 léčiv, které mohou potencionálně interagovat s grapefruitovou šťávou, a z toho zhruba 40 může vyústit v závažné zdravotní komplikace⁴.

Grapefruitová šťáva + blokátory kalciového kanálu

Jak již bylo zmíněno, jako první byla zachycena interakce grapefruitové šťávy s per os podanými léčivy ze skupiny dihydropyridinových blokátorů vápníkového kanálu. Nitrendipin, isradipin a felodipin jsou blokátory s nejnižší biodostupností, jelikož podléhají metabolismu na CYP3A4 v největší míře. U nifedipinu a amlodipinu je biodostupnost vyšší v důsledku omezeného first pass efektu a díky tomu je interakce se složkami grapefruitu méně závažná. Mnoho studií prokázalo zvýšení koncentrací léčiva a tím i zvýšení antihypertenzního účinku, zvýšení srdeční frekvence a nárůst vedlejších účinků spojených s vasodilatací, jako jsou návaly horka, bolesti hlavy či závratě. Mezi dihydropyridiny bylo provedeno nejvíce pokusů s felodipinem, průměrně došlo k nárůstu jeho AUC 1,35 až 3,6 krát ve srovnání s kontrolní skupinou. Vždy záleží na věku pacientů, pohlaví, genetických faktorech a také na koncentraci a frekvenci podávání grapefruitového džusu. Nejvíce ohroženy jsou osoby vyššího věku, které patří k největším konzumentům grapefruitu. Zároveň mají tito pacienti sníženou schopnost kompenzovat nadměrné koncentrace léčiv^{7,8}.

Grapefruitová šťáva + antiarytmika

Grapefruitová šťáva může podněcovat toxicitu amiodaronu, chinidinu a propafenonu z řad antiarytmik. Amiodaron je pomocí CYP3A4 metabolizován na N-desethylamiodaron, který rovněž vykazuje antiarytmické účinky. Inhibicí této přeměny dochází ke zvýšení



plazmatických hladin amiodaronu nad doporučenou terapeutickou koncentrací a ke zvýšení pravděpodobnosti nežádoucího prodloužení QT intervalu, s čímž souvisí riziko vzniku život ohrožujících arytmií^{9,10}.

Grapefruitová šťáva + statiny

CYP3A4 je hlavní enzym podílející se na metabolické degradaci mnoha statinů, včetně atorvastatinu, simvastatinu a lovastatinu, což jsou hlavní léčiva využívané ke snížení hladin cholesterolu. Vzácným nežádoucím účinkem statinů je myopatie a rhabdomyolýza, která může vést až k selhání ledvin. Studie zaměřená na vliv běžného příjmu grapefruitové šťávy (sklenice denně) na hladiny simvastatinu v krvi zjistila 3,6-násobné zvýšení AUC simvastatinu¹¹. Jiná studie ukázala, že po podání 40 mg simvastatinu s neobvykle velkým množstvím grapefruitové šťávy (odpovídající 6 celým grapefruitům denně) se hladiny statinu v krvi vyjádřené jako AUC zvýšily přibližně 13,5-krát¹². Ačkoli nebylo přímo prokázáno zvýšení rizika rhabdomyolýzy, je doporučeno vyhnout se pití grapefruitového džusu při léčbě statiny¹³.

Literatura

1. SAITO M., HIRATA-KOIZUMI M., MATSUMOTO M., et al.: Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: focus on recent studies. *Drug Safety*. 2005; 28(8), 677-94
2. BOULLATA J. I., ARMENTI V. T.: *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. Humana Press. 2010; 175-189
3. PIRMOHAMED M.: Drug-grapefruit juice interactions: two mechanisms are clear but individual responses vary. *British medical journal*. 2013; 346(7890), 9
4. BAILEY D. G., DRESSER G., ARNOLD J. M. O.: Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?. *Canadian Medical Association Journal*. 2013; 185(4), 309-316
5. SAY A., AYAR A., ÇAKIR D.: Interaction Between Grapefruit Juice and Drugs. *Acta Physica Polonica A*. 2017; 132(3-II), 1030-1031



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



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

6. DAHAN A., AMIDON G. L.: Grapefruit Juice and its Constituents Augment Colchicine Intestinal Absorption: Potential Hazardous Interaction and the Role of P-Glycoprotein. *Pharmaceutical Research*. 2009; 26(4), 883-892
7. WILLIAMSON E., DRIVER S., BAXTER K.: *Stockley's herbal medicines interactions*. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press. 2013; 176-434
8. SICA D.: Interaction of Grapefruit Juice and Calcium Channel Blockers. *American Journal of Hypertension*. 2006; 19(7), 768-773
9. JÁUREGUI-GARRIDO B., JÁUREGUI-LOBERA I.: Interactions between antiarrhythmic drugs and food. *Nutricion Hospitalaria*. 2012; 27(5), 1399-407
10. LIBERSA C. C., BRIQUE S. A., MOTTE K. B.: Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2000; 49(4), 373-378
11. LILJA J. J., NEUVONEN M., NEUVONEN P. J.: Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004; 58(1), 56-60
12. LILJA J.: Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000; 68(4), 384-390
13. LEE J. W., MORRIS J. K., WALD N. J.: Grapefruit Juice and Statins. *The American Journal of Medicine*. 2016; 129(1), 26-29

