

Д.Дж. Бейли¹, С.В. Яргин²¹Исследовательский институт здоровья Лоусона (Lawson Health Research Institute), Лондон, Канада
²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Взаимодействие грейпфрута с лекарственными препаратами

В настоящем мини-обзоре обсуждаются основные научные концепции и клинические проявления взаимодействия грейпфрута с лекарственными препаратами. Грейпфрут и в меньшей степени — горькие апельсины, помело и лайм могут взаимодействовать с некоторыми принимаемыми внутрь лекарственными препаратами. Основным активным компонентом, по-видимому, являются фуранокумарины. Апельсины сладких сортов фуранокумаринов не содержат. В основе взаимодействия лежит инактивация фермента CYP 3A4, участвующего в метаболизме многих лекарственных средств. Обсуждаются некоторые клинически значимые побочные эффекты. Взаимодействие грейпфрута с лекарствами в целом рассматривается как нежелательное явление, однако свойство грейпфрута повышать биодоступность может найти практическое применение с целью снижения доз лекарственных препаратов. Фармакологическое действие грейпфрута подвержено значительным колебаниям, что сопряжено с трудностями дозировки в условиях узкого терапевтического окна. В связи с этим представляется перспективной разработка на основе компонентов грейпфрута лекарственных препаратов, которые можно было бы точнее дозировать. Таким образом, грейпфрут, как и другие цитрусовые, является ценным пищевым продуктом. Вместе с тем его взаимодействия с некоторыми лекарственными препаратами могут вести к симптомам передозировки. Понимание этих механизмов имеет значение для определения показаний и противопоказаний к употреблению грейпфрута в сочетании с различными лекарственными средствами.

Ключевые слова: грейпфрут, фармакотерапия, фармакокинетика, взаимодействие, диета.

В последнее время неоднократно сообщалось о влиянии грейпфрута на эффективность некоторых лекарственных средств (Kapazawa S. et al., 2001; Mahgoub A.A., 2002; Okura T. et al., 2008; Seidegård J. et al., 2009; Nieminen T.H. et al., 2010; Bailey D.G. et al., 2013). Подобным свойством в некоторой степени обладают и другие цитрусовые: апельсины горьких сортов (Севилья), помело и лайм (Malhotra S. et al., 2001; Guo L.Q. et al., 2007). Взаимодействия с лекарствами апельсинов сладких сортов (Нэвил, Валенсия) не отмечено (Bailey D.G. et al., 2013). Влияние разновидности грейпфрута (белый, розовый) и условий хранения изучено недостаточно.

Основным механизмом взаимодействия грейпфрута с лекарствами служит инактивация ферментов семейства цитохрома P450, в особенности CYP 3A4, участвующего в метаболизме многих лекарственных веществ. Фермент локализуется в эпителии тонкого и толстого кишечника, а также в печени. Инактивация CYP 3A4 соком грейпфрута происходит преимущественно в тонком кишечнике; однако при употреблении грейпфрута в больших количествах может снижаться активность CYP 3A4 в печени. Инактивация фермента повышает биодоступность некоторых лекарственных веществ и их концентрацию в крови, что может вести к симптомам передозировки. Инактивирующими агентами в составе грейпфрута являются фуранокумарины, а также флавоноид нарингин и его метаболит нарингенин, бергамоттин и другие компоненты (Kapazawa S. et al., 2001; Bailey D.G. et al., 2013). Влияние грейпфрута на фармакокинетику выражается в повышении максимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови и площади под кривой «концентрация — время». Фармакокинетика препаратов, вводимых внутривенно, под действием грейпфрута существенно не меняется (Ducharme M.P. et al., 1995; Lundahl J. et al., 1995).

Перечень препаратов, применение которых в сочетании с грейпфрутом может вести к побочным эффектам, представлен в обзоре D.G. Bailey и соавторов (2013). К ним относят некоторые блокаторы кальциевых каналов, блокаторы β -адренорецепторов, анальгетики, кортикостероиды, эстрогены, бензодиазепины, статины, антибиотики, противовирусные (в том числе применяемые при ВИЧ-инфекции), противоопухолевые, противоаллергические, психотропные и другие препараты (Kapazawa S. et al., 2001; Mahgoub A.A., 2002; Okura T. et al., 2008; Seidegård J. et al.,

2009; Nieminen T.H. et al., 2010). Важно подчеркнуть, что взаимодействие с грейпфрутом характеризует не группы, а отдельные препараты. К общим признакам таких препаратов относятся низкая или умеренная биодоступность (до 70%), инактивация под действием фермента CYP 3A4 и прием *per os*. Клиническая значимость взаимодействий грейпфрута с лекарственными веществами зависит от широты терапевтического действия, тяжести симптомов передозировки, характера употребления грейпфрута, возраста и индивидуальных особенностей пациента (Bailey D.G. et al., 2013).

В некоторых исследованиях участники получали больше грейпфрута, чем потребляют обычно. Однако при употреблении в обычных дозах (200–250 мл сока или один цельный плод) грейпфрут может клинически значимо влиять на действие некоторых лекарств. Сообщалось, например, что прием блокатора кальциевых каналов фелодипина в сочетании с грейпфрутом в указанной дозе приводил к 3-кратному повышению системной концентрации лекарственного вещества по сравнению с контролем. При употреблении сока грейпфрута по 250 мл 3 раза в сутки в течение 6 дней прием фелодипина в обычной дозировке сопровождался примерно 5-кратным повышением системной концентрации. Имеет значение также интервал между приемом грейпфрута и лекарства. Максимальный эффект достигался при употреблении грейпфрута менее чем за 4 ч до приема фелодипина или нисолдипина; при увеличении интервала до 24 ч отмечено уменьшение выраженности эффекта до 25% после однократного и 50% — после многократного употребления грейпфрута (Lundahl J. et al., 1995; Takahaga H. et al., 2000; Bailey D.G. et al., 2013). Отмечена высокая индивидуальная вариабельность взаимодействия (Dresser G.K. et al., 2000). Действие грейпфрута зависит от индивидуальных особенностей организма, в особенности возраста пациента и активности фермента CYP 3A4. Активность можно определять на материале биопсии тонкого кишечника, что, однако, неоправданно ввиду инвазивного характера процедуры.

Имеются сообщения о побочных эффектах одновременного употребления грейпфрута и различных препаратов вследствие чрезмерной системной концентрации лекарственного вещества (Goldbart A. et al., 2000; Hermans K. et al., 2003; Dreier J.P., Enderes M., 2004; Karch A.M., 2004; Grande L.A. et al., 2009; Pillai U. et al., 2009; Agosti S. et al., 2012). Эта тема особо актуальна для па-

циентов старшего возраста, принимающих в среднем больше лекарств и нередко потребляющих грейпфрут (Dresser G.K. et al., 2000; Bailey D.G. et al., 2013). У лиц старшего возраста меньше компенсаторных возможностей для того, чтобы нейтрализовать передозировку лекарства. Для препаратов со значительной шириотой терапевтического действия колебания концентрации лекарственного вещества в плазме крови в широких пределах могут не иметь клинически значимых последствий. С другой стороны, даже умеренное повышение концентрации препарата с зависимой от дозы токсичностью может привести к побочным эффектам. Примером может служить удлинение интервала Q–T на электрокардиограмме, отмечаемое при приеме некоторых противоопухолевых и антиаритмических препаратов в сочетании с грейпфрутом; при этом возможно развитие желудочковой тахикардии (torsades de pointes). Подобные кардиологические симптомы расценивают как противопоказание к употреблению грейпфрута в сочетании с соответствующими лекарственными препаратами даже при умеренном повышении биодоступности под его воздействием. Такой подход оправдан также в случае реального риска других осложнений: рабдомиолиз, нефро- и миелотоксическое действие и др. (Mazokorakis E.E., 2008; Bailey D.G. et al., 2013). Инструкции к соответствующим лекарственным препаратам должны содержать информацию о взаимодействии с грейпфрутом. Если, несмотря на противопоказание, пациент желает регулярно употреблять грейпфрут, можно попробовать снизить дозу лекарства или заменить его другим препаратом, не взаимодействующим с грейпфрутом.

Взаимодействие грейпфрута с лекарствами в целом рассматривают как нежелательное явление, однако свойство грейпфрута повышать биодоступность может найти практическое применение. Повышение биодоступности означает достижение терапевтического эффекта с помощью более низкой дозы лекарства при меньшей системной концентрации его метаболитов. Пациентам, регулярно потребляющим грейпфрут, можно потребовать назначать соответствующие препараты в более низкой дозе. С учетом вариабельности фармакологического действия грейпфрута подход должен быть осторожным. Ниже рассмотрим несколько примеров.

Имеются данные, согласно которым употребление грейпфрута повышает биодоступность циклоспорина — дорогостоящего, применяющегося в течение многих лет препарата для предупреждения отторжения аллотрансплантатов (Ducharme M.P. et al., 1995; Hollander A.A. et al., 1995; Sridharan K., Sivaramakrishnan G., 2016). Артемизинин — эффективное средство против малярии, однако при монотерапии возможны рецидивы малярии, предположительно вследствие снижения концентрации препарата в плазме крови под действием CYP 3A4. Употребление грейпфрута повышает биодоступность артемизинина, что может сопровождаться повышением эффективности терапии (El-Lakkany N.M. et al., 2004). Особо отметим повышение под действием грейпфрута биодоступности некоторых анальгетиков (морфин, оксикодон и диклофенак) (Mahgoub A.A., 2002; Okura T. et al., 2008; Nieminen T.H. et al., 2010). В отношении парацетамола данные противоречивы (Dasgupta A. et al., 2008; Qinna N.A. et al., 2016). Очевидно, что тема потенцирования действия анальгетиков требует дальнейшего изучения. Сообщалось также о повышении биодоступности глюкокортикоидов (метилпреднизолон, будесонид) под воздействием грейпфрута (Varis T. et al., 2000; Seidegård J. et al., 2009), что открывает перспективу исследований грейпфрута как средства снижения доз гормональных препаратов. Для преднизолона получен отрицательный результат (Hollander A.A. et al., 1995). Представляют интерес также взаимодействия грейпфрута с антибиотиками: сообщалось о повышении биодоступности эритромицина под действием сока грейпфрута; для кларитромицина результат отрицателен (Hollander A.A. et al., 1995; Kanazawa S. et al., 2001). Сообщалось, что грейпфрут и содержащийся в нем нарингин обладают благоприятным действием при сахарном диабете и ожирении (Jung U.J. et al., 2004; Punithavathi V.R. et al., 2008; Mahmoud A.M. et al., 2012; Xulu S., Oroma Owira P.M., 2012; Alam M.A. et al., 2014; Chudnovskiy R. et al., 2014; Murunga A.N. et al., 2016; Sirovina D. et al., 2016). Необходимы дальнейшие клинические и экспериментальные исследования взаимодействий грейпфрута с антигипергликемическими препаратами и инсулином.

Эффект грейпфрута варьирует от пациента к пациенту и от одного исследования к другому. Эффективность может быть

разной в зависимости от сорта, партии, условий хранения, особенностей производства сока, что затрудняет дозировку в условиях узкого терапевтического окна. В связи с этим представляется перспективной разработка на основе компонентов грейпфрута лекарственных препаратов, которые можно было бы точно дозировать. Некоторые биологически активные добавки из семян и кожуры грейпфрута позиционируются как антибактериальное средство, однако данные об антибактериальных свойствах грейпфрута противоречивы (von Woedtke T. et al., 1999; Hegggers J.P. et al., 2002; Cvetnić Z., Vladimir-Knezević S., 2004; Adukwu E.C. et al., 2012).

В лекарственном препарате на основе грейпфрута должно быть известно содержание фуранокумаринов, нарингина и других активных компонентов. Нарингин накапливается в молодых фруктах; при дальнейшем созревании грейпфрута его концентрация может снижаться. Внутри плода максимальная концентрация выявлена в мембранах, белом слое кожуры (альbedo) и сердцевине; в чистом соке концентрация ниже (Jourdan P.S. et al., 1985). Соответственно для достижения фармакологического эффекта лучше использовать цельный грейпфрут или натуральный сок с мякотью; тем более, что в продаваемых соках концентрация нарингина (имеющего горький вкус) и других компонентов может быть снижена.

В заключение отметим, что грейпфрут и некоторые другие цитрусовые являются ценными пищевыми продуктами. Вместе с тем взаимодействие грейпфрута с некоторыми лекарственными веществами ведет к повышению их биодоступности. Последнее может вызывать симптомы передозировки, что особенно неблагоприятно в случае дозозависимой токсичности. Понимание механизмов такого взаимодействия имеет значение для определения показаний и противопоказаний к употреблению грейпфрута в сочетании с различными лекарственными средствами в целях обеспечения безопасности и эффективности терапии.

Список использованной литературы

- Adukwu E.C., Allen S.C., Phillips C.A. (2012) The anti-biofilm activity of lemongrass (*Cymbopogon flexuosus*) and grapefruit (*Citrus paradisi*) essential oils against five strains of *Staphylococcus aureus*. *J. Appl. Microbiol.*, 113(5): 1217–1227.
- Agosti S., Casalino L., Bertero G. et al. (2012) A dangerous fruit juice. *Am. J. Emerg. Med.*, 30(1): 248.e5–248.e8.
- Alam M.A., Subhan N., Rahman M.M. et al. (2014) Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Adv. Nutr.*, 5(4): 404–417.
- Bailey D.G., Dresser G., Arnold J.M. (2013) Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ*, 185(4): 309–316.
- Chudnovskiy R., Thompson A., Tharp K. et al. (2014) Consumption of clarified grapefruit juice ameliorates high-fat diet induced insulin resistance and weight gain in mice. *PLoS One*, 9(10): e108408.
- Cvetnić Z., Vladimir-Knezević S. (2004) Antimicrobial activity of grapefruit seed and pulp ethanolic extract. *Acta Pharm.*, 54(3): 243–250.
- Dasgupta A., Reyes M.A., Risin S.A., Actor J.K. (2008) Interaction of white and pink grapefruit juice with acetaminophen (paracetamol) *in vivo* in mice. *J. Med. Food*, 11(4): 795–798.
- Dreier J.P., Endres M. (2004) Statin-associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption. *Neurology*, 62(4): 670.
- Dresser G.K., Bailey D.G., Carruthers S.G. (2000) Grapefruit juice – felodipine interaction in the elderly. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 68(1): 28–34.
- Ducharme M.P., Warbasse L.H., Edwards D.J. (1995) Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 57(5): 485–491.
- El-Lakkany N.M., Seif el-Din S.H., Badawy A.A., Ebeid F.A. (2004) Effect of artemether alone and in combination with grapefruit juice on hepatic drug-metabolising enzymes and biochemical aspects in experimental *Schistosoma mansoni*. *Int. J. Parasitol.*, 34(12): 1405–1412.
- Goldbart A., Press J., Sofer S., Kapelushnik J. (2000) Near fatal acute colchicine intoxication in a child. A case report. *Eur. J. Pediatr.*, 159(12): 895–897.
- Grande L.A., Mendez R.D., Krug R.T., Verschuyf E.J. (2009) Attention – grapefruit! *Lancet*, 373(9670): 1222.
- Guo L.Q., Chen Q.Y., Wang X. et al. (2007) Different roles of pummelo furanocoumarin and cytochrome P450 3A5*3 polymorphism in the fate and action of felodipine. *Curr. Drug Metab.*, 8(6): 623–630.
- Hegggers J.P., Cottingham J., Gusman J. et al. (2002) The effectiveness of processed grapefruit-seed extract as an antibacterial agent: II. Mechanism of action and *in vitro* toxicity. *J. Altern. Complement. Med.*, 8(3): 333–340.
- Hermans K., Stockman D., van den Branden F. (2003) Grapefruit and tonic: a deadly combination in a patient with the long QT syndrome. *Am. J. Med.*, 114(6): 511–512.

Hollander A.A., van Rooij J., Lentjes G.W. et al. (1995) The effect of grapefruit juice on cyclosporine and prednisone metabolism in transplant patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 57(3): 318–324.

Jourdan P.S., McIntosh C.A., Mansell R.L. (1985) Naringin Levels in Citrus Tissues: II. Quantitative Distribution of Naringin in Citrus paradisi MacFad. *Plant Physiol.*, 77(4): 903–908.

Jung U.J., Lee M.K., Jeong K.S., Choi M.S. (2004) The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJ-db mice. *J. Nutr.*, 134(10): 2499–2503.

Kanazawa S., Ohkubo T., Sugawara K. (2001) The effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of erythromycin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 56(11): 799–803.

Karch A.M. (2004) The grapefruit challenge: the juice inhibits a crucial enzyme, with possibly fatal consequences. *Am. J. Nurs.*, 104(12): 33–35.

Lundahl J., Regårdh C.G., Edgar B., Johnsson G. (1995) Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 49(1–2): 61–67.

Mahgoub A.A. (2002) Grapefruit juice potentiates the anti-inflammatory effects of diclofenac on the carrageenan-induced rat's paw oedema. *Pharmacol. Res.*, 45(1): 1–4.

Mahmoud A.M., Ashour M.B., Abdel-Moneim A., Ahmed O.M. (2012) Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *J. Diabetes Complications*, 26(6): 483–490.

Maihotra S., Bailey D.G., Paine M.F., Watkins P.B. (2001) Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furanocoumarins. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 69(1): 14–23.

Mazokopakis E.E. (2008) Unusual causes of rhabdomyolysis. *Intern. Med. J.*, 38(5): 364–367.

Murunga A.N., Miruka D.O., Driver C. et al. (2016) Grapefruit derived flavonoid naringin improves ketoacidosis and lipid peroxidation in type 1 diabetes rat model. *PLoS One*, 11(4): e0153241.

Nieminen T.H., Hageberg N.M., Saari T.I. et al. (2010) Grapefruit juice enhances the exposure to oral oxycodone. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 107(4): 782–788.

Okura T., Ozawa T., Ito Y. et al. (2008) Enhancement by grapefruit juice of morphine antinociception. *Biol. Pharm. Bull.*, 31(12): 2338–2341.

Pillai U., Muzaffar J., Sen S., Yancey A. (2009) Grapefruit juice and verapamil: a toxic cocktail. *South Med. J.*, 102(3): 308–309.

Punithavathi V.R., Anuthama R., Prince P.S. (2008) Combined treatment with naringin and vitamin C ameliorates streptozotocin-induced diabetes in male Wistar rats. *J. Appl. Toxicol.*, 28(6): 806–813.

Qinna N.A., Ismail O.A., Alhussainy T.M. et al. (2016) Evidence of reduced oral bioavailability of paracetamol in rats following multiple ingestion of grapefruit juice. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 41(2): 187–195.

Seidegård J., Randvall G., Nyberg L., Borgå O. (2009) Grapefruit juice interaction with oral budesonide: equal effect on immediate-release and delayed-release formulations. *Pharmazie*, 64(7): 461–465.

Sridharan K., Sivaramkrishnan G. (2016) Interaction of citrus juices with cyclosporine: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 41(6): 665–673.

Sirovina D., Oršolić N., Gregorović G., Končić M.Z. (2016) Naringenin ameliorates pathological changes in liver and kidney of diabetic mice: a preliminary study. *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, 67(1): 19–24.

Takanaga H., Ohnishi A., Murakami H. et al. (2000) Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 67(3): 201–214.

Varis T., Kivistö K.T., Neuvonen P.J. (2000) Grapefruit juice can increase the plasma concentrations of oral methylprednisolone. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 56(6–7): 489–493.

von Woedtker T., Schlüter B., Pfliegel P. et al. (1999) Aspects of the antimicrobial efficacy of grapefruit seed extract and its relation to preservative substances contained. *Pharmazie*, 54(6): 452–456.

Xulu S., Oroma Owira P.M. (2012) Naringin ameliorates atherogenic dyslipidemia but not hyperglycemia in rats with type 1 diabetes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 59(2): 133–141.

Взаємодія грейпфрута з лікарськими препаратами

Д.Дж. Бейлі, С.В. Ярґін

Резюме. У міні-огляді обговорюються основні наукові концепції та клінічні прояви взаємодії грейпфрута з лікарськими препаратами. Грейпфрут і меншою мірою — гіркі апельсини, помело і лайм можуть взаємодіяти з деякими прийнятими всередину лікарськими засобами. Основним активним компонентом, мабуть, є фуранокумарини. Апельсини солодких сортів фуранокумаринів не містять. В основі взаємодії лежить інактивація ферменту CYP3A4, який бере участь у метаболізмі багатьох ліків. Обговорюються деякі клінічно значущі побічні ефекти. Взаємодія грейпфрута з ліками в цілому розглядається як небажане явище, проте властивість грейпфрута підвищувати біодоступність може знайти практичне застосування з метою зниження доз лікарських препаратів. Фармакологічна дія грейпфрута піддається значним коливанням, що пов'язано із труднощами дозування в умовах вузького терапевтичного вікна. У зв'язку з цим вважаємо перспективною розробку на основі компонентів грейпфрута лікарських препаратів, які можна було б точніше дозувати. Тож грейпфрут, як і інші цитрусові, є цінним харчовим продуктом. Водночас його взаємодії з деякими лікарськими препаратами можуть призвести до симптомів передозування. Розуміння цих механізмів має значення для визначення показань і протипоказань до споживання грейпфрутів у поєднанні з різними лікарськими засобами.

Ключові слова: грейпфрут, фармакотерапія, фармакокінетика, взаємодія, дієта.

Grapefruit-medication interactions

D.G. Bailey, S.V. Jargin

Summary. This mini-review discusses key scientific concepts and clinical implications of grapefruit-drug interactions. Grapefruit and certain related citrus fruits (Seville orange, pomelo, lime) are foods considered to be healthy but having the potential for a pharmacokinetic interaction causing enhanced oral bioavailability of certain drugs. The active constituents are most likely furanocoumarins. Varieties of sweet oranges neither contain furanocoumarins nor produce this interaction. The interaction involves irreversible inactivation of the enzyme CYP3A4 involved in the metabolism of many drugs. The key issues are adverse effects occurring in routine clinical practice; some of them are discussed here. While grapefruit-drug interactions are generally considered to be negative occurrences to be avoided, there has been consideration to use this interaction to achieve beneficial therapeutic goals i.e. lowering of drug dosages. Unfortunately, the effect has been highly variable among individuals and studies. Development of a standard drug on the basis of furanocoumarins may be a solution. In conclusion, grapefruit and certain other citrus fruits have the potential for an interaction causing enhanced bioavailability of some oral drugs. This action carries the risk of adverse events from excessive effect, particularly for drugs with overdose toxicities. This necessitates an understanding of this interaction and the application of such in the safe and effective use of drugs in general practice.

Key words: grapefruit, pharmacotherapy, pharmacokinetics, drug interaction, nutrition.

Адрес для переписки:

Ярґін Сергей Вадимович
115184, Москва, пер. Климентовский, 6, кв. 82
E-mail: sjargin@mail.ru

Получено 05.02.2017