

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Czy można popijać leki sokiem grejfrutowym?

Is it possible to administer grapefruit juice with medicaments?

ZYGMENT ZDROJEWICZ^{1, A, E}, EWELINA PACHURA^{2, B, F}, PAULINA PACHURA^{2, B, F}¹ Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu² Studentka VI roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

Streszczenie W ostatniej dekadzie bardzo duże zainteresowanie lekarzy praktyków i naukowców wzbudziło, dokonane zupełnie przez przypadek, odkrycie znaczącego wpływu spożywanego powszechnie soku z owocu grejfruta na biodostępność, farmakokinetykę i dynamikę wielu, powszechnie przepisywanych leków. Dzieje się to za sprawą unikatowej zdolności soku z tego owocu do hamowania cytochromu P450 3A4 i kluczowego enzymu, występującego głównie w ścianie jelita i w wątrobie, a biorącego udział w metabolizmie substancji endo- i egzogennych. Efekt ten występuje jednak tylko w przypadku leków podawanych doustnie razem z ekstraktem z grejfruta. Nie obserwuje się go, jeśli te same leki podamy drogą parenteralną. Artykuł ten powstał w celu analizy wpływu związków zawartych w grejfrucie na metabolizm poszczególnych leków, najczęściej przepisywanych przez lekarzy rodzinnych. Interakcja ta, zwłaszcza w przypadku leków kardiowaskularnych i o wąskim zakresie terapeutycznym, jest na tyle znacząca, że wymaga szerszej edukacji, w tym aspekcie lekarzy praktyków, aby ci z kolei potrafili informować swoich pacjentów o prawidłowej administracji poszczególnych medykamentów.

Słowa kluczowe: grejfrut, leki, fumarokumaryna.

Summary Recently, drug interactions with grapefruit juice (GFJ) have received considerable attention from basic scientists, physicians, industry and drug regulatory agencies. GFJ has been shown to inhibit cytochrome P450 3A4 isoenzyme and P-glycoprotein transporters in the intestine and liver. The GFJ-induced inhibitory effects are considered to be responsible for alterations in drug bioavailability, and pharmacokinetic and pharmacodynamic changes when drugs are ingested concurrently with GFJ. However, little or no interaction is observed when GFJ is taken concomitantly with parentally administered drugs. Therefore, health care professionals and the public need to be advised of the potential risks associated with the concomitant use of GFJ and interacting medications, especially cardiovascular drugs and agents with a narrow therapeutic index. Physicians should give due consideration to the adjustment of dosages of interacting drugs or advise patients about proper administrations of certain drugs.

Key words: grapefruit, medicaments, fumarocumarin.

Wstęp

Leki są niezbędnym elementem terapii. Odpowiedź organizmu na ich stosowanie może się różnić znacznie w zależności od pacjenta, lek niejednokrotnie wywołuje skutki uboczne – uciążliwe, a nieraz szkodliwe dla organizmu. Działania niepożądane leku mogą ulec znacznemu nasileniu lub okazać się zupełnie nieprzewidywalne, zwłaszcza wtedy, gdy lek spożywany jest razem z inną substancją, wpływającą na jego metabolizm. Leki bardzo często zażywamy w czasie posiłku, popijamy różnego rodzaju napojami. Trzeba pamiętać, że niektóre napoje mogą w znaczący sposób zmieniać biodostępność leków. Takie właściwości ma sok grejfrutowy. Liczne leki – popijane tym sokiem – przez podwyższone stężenie i dłuższe działanie – mogą okazać się niebezpieczne i szkodliwe. Sok grejfrutowy reklamowany i polecany jest jako suplement diety przeciwdziałający miażdżycy naczyń, a także hamujący szybkość proliferacji komórek nowotworowych raka piersi [1, 2]. Zawiera antyoksydanty, ma właściwości antyseptyczne, pobudzające apetyt, detoksykacyjne, obniżające poziom cholesterolu. Owoc drzewa grejfrutowego został wyhodowany po raz pierwszy w Zachodnich Indiach około roku 1700, dostarcza aż 69% dziennego zapotrzebowania na witaminę C oraz 250 mg potasu. Z tej też przyczyny jest powszechnie zalecany do codziennego spożycia pacjentom z bakterie-

mią, łagodnymi przerostami prostaty, chorym na raka, grzybicę, cukrzycę czy z wysokim stężeniem cholesterolu [3].

Właściwości soku grejfrutowego

Dla niektórych pacjentów zażywających przewlekłe leki nie jest on wskazany do codziennej konsumpcji. Zostało udowodnione, że może wchodzić w interakcję z wieloma lekami i – przez zahamowanie aktywności enzymu odpowiedzialnego za metabolizm tych środków – zwolnić ich usuwanie z organizmu, a co jest z tym związane – zmniejszyć ich efekt kliniczny. Fakt ten jest tym bardziej istotny, jeśli zdamy sobie sprawę, że większość Polaków pije na śniadanie szklanekę soku z cytrusów (zwyczaj amerykański). Sok grejfrutowy podnosi w znaczącym stopniu biodostępność szeregu leków podawanych doustnie. Są to leki metabolizowane z udziałem grupy enzymów oksydacyjnych – cytochromu P450 (CYPs) [4]. To odkrycie zostało dokonane niespodziewanie i przez przypadek – w 1989 r. podczas eksperymentu Baileya. Grupa badawcza pod jego kierunkiem badała wpływ etanolu na leki z grupy blokerów kanału wapniowego. Sok grejfrutowy dodano do etanolu, by zniwelować jego smak. U większości badanych stężenie leku w krwi uległo znaczącemu wzrostowi po spożyciu soku [5]. Dowiedzono także, że sok z pomarańczy pochodzących z regionu Sewilli posiada podobne właściwości [6].

Tabela 1. Interakcje leków z pożywieniem		
Lek	Składnik pokarmu	Konsekwencje kliniczne interakcji
Benzodwiazepiny Midazolam Triazolam	sok grejpfrutowy	↓ metabolizmu leków, ↑ stężenia leku w krwi = ryzyko depresji oddechowo-krążeniowej
Blokery kanału wapniowego Felodypina, nifedypina, nimodipina, nitrendypina, werapamil	sok grejpfrutowy	↓ metabolizmu leków, ↑ stężenia leku w krwi = hipotonia ortostatyczna, bóle głowy
Cyklosporyna	sok grejpfrutowy	↓ metabolizmu leków, ↑ stężenia leku w krwi = ↑ stężenia kreatyniny, wzrost RR, miopatie, drgawki, drżenie kończyn, bóle głowy, zaburzenie miesiączkowania
Cyzapryd	sok grejpfrutowy	↓ metabolizmu leków, ↑ biodostępności leku w organizmie = biegunka, bóle brzucha, hipotonia, częstoskurcz komorowy, senność
Lowastatyna	sok grejpfrutowy	↓ metabolizmu leków, ↑ stężenia leku w krwi = miopatia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje alergiczne, zaburzenia snu, ↑ CPK, ALAT, Aspat
Simwastatyna	sok grejpfrutowy	↓ metabolizmu leków, ↑ stężenia leku w krwi = miopatia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje alergiczne, zaburzenia snu, ↑ CPK, ALAT, Aspat

Na podstawie: Korzeniowska K, Jabłecka A. Interakcje leków z pożywieniem. *Farm Współ* 2008; 1: 24–30.

Co ciekawe, inne owoce cytrusowe, takie jak: limonki, cytryny czy powszechnie sprzedawane pomarańcze, właściwości inhibicyjnych nie wykazały.

Lista leków, których nie powinno łączyć się z tym sokiem jest długa i w jej skład wchodzi kilka grup leków [7]. Dane na ten temat przedstawiono w tabeli 1.

Co ważne, nawet tak niewielka ilość jak 250 mililitrów (szklanka) soku dziennie może zmienić metabolizm tych leków [8]. W badaniach nad właściwościami soku, które przeprowadził Lundahl [9], grupie badanej podawano przez okres trzy do pięciu dni szklankę soku – już taka ilość spowodowała wzrost maksymalnego stężenia leku w surowicy oraz wydłużyła okres jego biologicznego półtrwania (pacjenci zażywali przewlekle felodypinę). Już jedna szklanka soku dziennie wywołuje maksymalny efekt hamujący cytochrom, który trwa ponad 24 godziny! Chcąc więc uniknąć interakcji między lekiem a sokiem grejpfrutowym, należy pić ten napój po dłuższej niż jeden dzień przerwie. Jako że większość leków pacjenci muszą zażywać codziennie, w takim wypadku jedynym rozwiązaniem jest zaprzestanie jego stosowania lub dostosowanie dawki leku tak, by osiągnąć optymalny efekt działania i uniknąć poważnych efektów ubocznych.

Mechanizm inhibicji metabolizmu leków przez sok grejpfrutowy

Patomechanizm reakcji między lekami a sokiem grejpfrutowym polega na inhibicji przez ten drugi cytochromu CYP3A4 należącego do rodziny cytochromów P450. Są to enzymy zawierające cząsteczkę hemu, ułożone w retikulum endoplazmatycznym każdej komórki. Szczególnie dużo znajduje się ich w wątrobie i w ścianie jelita, gdzie zaangażowane są w procesy oksydacyjnej biotransformacji. Przykładowo: izoforma CYP3A stanowi 70% cytochromów obecnych w enterocytach [8, 10]. Innym błonowym transporterem jest P-glikoproteina – składnik miejsca wiążącego kompleksu ATP, ułożonego w rąbku szczoteczkowym enterocytów błony śluzowej jelita. Zażyty doustnie lipofilny lek może być albo metabolizowany przez CYTA3 albo wypompowany zwrótnie do światła jelita przez P-gp. Stąd

też dawka doustna wielu leków nie jest równoznaczna z ich efektywnym stężeniem w osoczu. Kolejnym ważnym etapem metabolizmu leków, warunkującym końcowe stężenie w krwi, jest przejście przez krążenie wątrobowe. Zachodzi ono tuż przed osiągnięciem krążenia systemowego. Sok z grejpfruta, hamując cytochrom CYP3A4 chroni przed systemową degradacją wielu substancji, zwaną efektem I przejścia [11]. Mechanizm ten jest w dużym skrócie bardzo podobny do tego, w jakim działają leki hamujące cytochrom 450, takie jak: itrakonazol, ketokonazol czy erytromycyna [12]. Udowodniono, że inhibicja ta jest nieodwracalna oraz trwałą i zachodzi najprawdopodobniej przez jednoczesne zwiększenie ich biodegradacji, jak i zmniejszenie translacji z mRNA.

Efektom tego procesu jest hamowanie CYP o 47% trwające do 4 godzin po wypiciu soku z owocu grejpfruta. Skutkiem tego jest zwiększenie biodostępności danego leku na okres aż 24 godzin. Tak długotrwały efekt jest spowodowany nieodwracalną inhibicją enzymu, która – by przywrócić stan poprzedni – wymaga jego syntezy *de novo* bądź odbudowy całego enterocyta [13]. Warto zwrócić uwagę, że siła działania soku grejpfrutowego wykazuje duże zróżnicowanie osobnicze. Zależy ono od zagęszczenia cytochromów w błonie podstawnej enterocytów. Ponadto dużo większe znaczenie dla metabolizmu substancji ma proces jej przejścia przez ścianę jelita niż przez krążenie wątrobowe. Dowodzą tego wyniki badań, wedle których spożycie danej ilości soku, która przyspiesza metabolizm leku podanego doustnie, nie ma jednocześnie wpływu na ten sam lek podany drogą parenteralną [14]. Wynika to z redukcji przez sok tak zwanego efektu pierwszego przejścia przez jelito.

Składniki soku

Wydaje się, że za działanie inhibicyjne cytochromów odpowiedzialna jest zawarta w soku grejpfrutowym furanokumaryna. Nadal jednak istnieje wiele sprzecznych informacji na ten temat. Zdaniem większości badaczy silniejsze działanie ma 6'7'-DHB, niż 5-metoksypsoralen [6]. Znaczących informacji nad kinetyką działania soku przyniosły badania Bouriana i wsp. którzy potwierdzili znaczne zróżnicowanie osobnicze w sile działania soku. Uczeń przepro-

wadzili badania na 18 zdrowych pacjentach, którym podawano przez 4 dni do picia litr soku. Liczba składników soku wydalanych przez nerki była bardzo różna u różnych pacjentów [15]. Badanie to potwierdza, że reakcja na te daną ilość wypijanego soku może być bardzo różnorodna i tak naprawdę trudna do przewidzenia. Chociaż cytochrom CYP jest hamowany przez wiele owoców, to tylko w przypadku grejfruta obserwowane są efekty kliniczne jego działania. Wynika to z zawartej w nim furanokumaryny, która w przeciwieństwie do pozostałych owoców hamuje CYP w sposób nieodwracalny!

Leki wchodzące w interakcje z sokiem grejfrutowym

Lista leków podlegających metabolizmowi z udziałem cytochromu P450 jest długa i była wielokrotnie weryfikowana w ostatnich latach [8]. Dlatego tak ważne jest, by lekarz rodzinny był z nią zaznajomiony, a swoją wiedzę na ten temat przekazał pacjentom stosującym dane leki. Bezspornie do takich leków możemy zaliczyć leki z grupy przeciwaritmicznych, antybiotyki, takie jak: klarytromycyna, przeciwhistaminowa terfenadyna, leki anksjolityczne, blokery kanału wapniowego (np. felodypina) glikokortykosteroidy, inhibitory reduktazy HMG-CoA (np. simwastatyna), inhibitory proteazy HIV (sandinawir), niektóre leki immunosupresyjne (cyklosporyna i takrolimus), karbamazepina czy warfaryna [16]. Blokery kanału wapniowego to rozpuszczalne w tłuszczach substancje stosowane powszechnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz dławicy piersiowej, a metabolizowane *in vivo* przez CYP3A4. Jako że właściwości soku grejfrutowego zaobserwowano po raz pierwszy z użyciem felodypiny, dlatego też ta grupa leków została zbadana najszerzej. Próby kliniczne zrealizowane przez Lundahl wykazały, że spożycie szklanki soku wywołuje wzrost biodostępności leku aż o 112% [11]. Za taki efekt odpowiedzialna jest inhibicja enzymu ściany jelita cienkiego. Co więcej, interakcja ta nasilała się przy częstym spożywaniu zwiększonej objętości soku. Określono też, że minimalny odstęp między spożyciem soku grejfrutowego a zażyciem felodypiny musi wynosić co najmniej 2–3 dni. Oszacowano także wartości średniego ciśnienia wśród grupy biorących udział w badaniu – ciśnienia skurczowe i rozkurczowe osiągały niższe wartości, jeśli lek został popity sokiem [17]. Starsi pacjenci powinni być uświadomieni przez lekarza rodzinnego o powyższej interakcji. Nisoldypina – kolejny lek z tej grupy – w badaniu przeprowadzonym przez Takanage osiągała zarówno wyższe stężenie maksymalne w krótszym czasie (porównując sok grejfrutowy z wodą) [18]. Jednakże efekt ten był mniejszy u badanych spożywających miąższ owocu niż tych pijących sok, co wskazuje na różny wpływ tych części owocu na farmakokinetykę leku. Przeprowadzono także badanie, którego celem była weryfikacja – jak długo sok grejfrutowy wywołuje inhibicję enzymu CYP w organizmie [19]. Ośmiu zdrowym ochotnikom podawano jednocześnie z nisoldypiną szklankę soku grejfrutowego – w 14., 38., 72. i 96. godzinie. W porównaniu do grupy kontrolnej, lek osiągnął maksymalne stężenie po 14 godzinach, a było ono utrzymane aż do 72 godziny. Oznacza to konieczność powstrzymania się od spożywania soku aż przez 3 dni po spożyciu leku. Co do werapamilu – są sprzeczne doniesienia na temat interakcji z sokiem z grejfruta. Jedno z badań przeprowadzonych przez Fuhr [20] wykazało zwiększone stężenie leku, inne natomiast nie potwierdziło zmiany jego farmakokinetyki w powiązaniu z sokiem. Z pewnością leki z grupy brokerów ACE, diuretyki tiazydowe oraz leki alfa-1 adrenergiczne nie wchodzi w interakcje z sokiem grejfrutowym. Badania przeprowadzono także z udziałem pacjentów kardiologicznych zażywających amiodaron – lek antyarytmiczny meta-

bolizowany przez CYP3A do N-desetyloamiodaronu (N-DEA), metabolitu o większej sile działania. Wykazały one, że w połączeniu leku z sokiem następuje całkowita inhibicja wytwarzania N-DEA [21]. Dalsze badania wykonano, by odpowiedzieć na pytanie, czy nieprzetworzony sok z grejfruta również posiada właściwości hamujące cytochrom? Wykazały one fakt, iż sok taki wchodzi w interakcję z felodypiną [22]. Za interakcje te odpowiedzialne są w głównej mierze 6,7-dihydrobergamotyna oraz naringina, jako że ich stężenia w ekstrakcie z owocu są najwyższe. Co dotyczy leków stosowanych w terapii zakażonych HIV, to zbadano dokładnie możliwość interakcji z sokiem. Co ciekawe – tylko sandinawir osiągał wyższą biodostępność przy administracji wraz z sokiem, co sugeruje możliwość inhibicji jelitowej CYP3A4. Jako że działanie antyretrowirusowe leku zależy od jego dawki, zahamowanie metabolizmu leku przez inhibicję enzymu biorącego udział w jego degradacji wydaje się być sposobem na ulepszenie jego efektywności bez konieczności zwiększenia dawki. Pozostałe leki antyretrowirusowe, takie jak indinawir czy amprenawir, w badaniach klinicznych osiągały podobną biodostępność, czy popijane wodą czy sokiem grejfrutowym – metabolizm tych medykamentów zachodzi poza jelitem cienkim i bez udziału kompleksu cytochromu [23]. Antybiotyki – to grupa leków powszechnie stosowanych w praktyce podstawowej opieki zdrowotnej. Czy wchodzi one w interakcję z często spożywanym przez pacjentów sokiem? Otóż antybiotykiem, który spożyty wraz z napojem cytrusowym znacznie szybciej osiąga swoje szczytowe stężenie w osoczu jest klarytromycyna. Liczba chorych na cukrzycę typu 2 wykazuje krzywą wzrostową. Coraz większa liczba Polaków zapada na tę chorobę, co wiąże się oprócz czynników genetycznych z siedzącym trybem życia, bogatą w tłuszcze nasycone dietą i otyłością. Dlatego tak ważne jest, by ta grupa pacjentów była świadoma interakcji stosowanych przez nich leków przeciwcukrzycowych ze składnikami codziennej diety oraz ewentualnych skutków ubocznych. Glibenklamid – lek z grupy pochodnych sulfonylomocznika – jest metabolizowany głównie z udziałem CYP2C9. Wszelkie inhibitory oraz induktory tego enzymu mogą więc zmieniać farmakokinetykę i dynamikę leku. W badaniu *in vitro*, glibenklamid został zidentyfikowany jako substrat dla dwóch enzymów – transportera wychwytyjącego typu OATP2B1 (OATP-B) obecnego w ścianie jelita i wątroby oraz transportera usuwającego P-glikoproteiny. W ścianie jelita oba te transportery są obecne w rąbku szczoteczki enterocytów, pełnią jednak przeciwną rolę. OATP-B ułatwia, P-glikoproteina hamuje zaś absorpcję leku – substratu. Jednak badanie kliniczne z udziałem 12 zdrowych ochotników [24], którzy zażywali przez trzy dni z kolei glibenklamid razem z placebo (wodą naturalną), przez kolejne trzy dni lek z sokiem grejfrutowym, nie wykazały zwiększonej koncentracji leku w osoczu przy jednoczesnym podawaniu soku. Co więcej, nie było znaczącej różnicy w poziomie glikemii w czasie obu faz badania. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono hipoglikemii. Przebadało również kolejny metabolit enzymów cytochromu – lek immunosupresyjny stosowany w terapii po transplantacji – cyklosporynę. Jako że ma on działanie neurotoksyczne i wąski zakres terapeutyczny, jego stężenie w osoczu musi być utrzymane na stałym poziomie. Co więcej, lek ma niską i zmienną biodostępność po podaniu doustnym. Chociaż jest to przypisywane niskiej rozpuszczalności leku, to ostatnio przeprowadzone badania dowodzą wpływu układowego metabolizmu leku. W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników, którego celem było porównanie stężenia leku po administracji z wodą oraz w drugiej części badania – z sokiem grejfrutowym – stężenia leku osiągnęte w tym drugim przypadku były na poziomie 162% oraz 143% [25]. Sok pomarańczowy nie wywoływał takiego wzrostu osoczowej koncentracji. Jako

że cyklosporyna jest lekiem drogim, powstaje sugestia jej stosowania wraz z sokiem grejpfrutowym jako metoda obniżenia kosztów leczenia. Jednak efekt takiego działania okazał się różny w zależności od pacjenta, a stałe interakcje przy powtarzalnej dawce nie zostały jak dotąd udokumentowane. Z tej też przyczyny terapia cyklosporyną uzupełniona spożywaniem soku nie może być rekomendowana. Sok grejpfrutowy nie wykazuje natomiast interakcji przy podaniu łącznie z szeregiem leków: prednizonem, acenokumarolem, teofiliną, propafenonem, diltiazemem. Nie jest to zaskoczeniem – leki te mają bardzo wysoką lub maksymalną biodostępność przy podaży doustnej. Dodatkowo prednizon i teofilina nie są substratami dla cytochromu 3A4. Zauważalna interakcja zachodzi między sokiem a lekiem z grupy benzodiazepin – midazolamem, dane są zgodne co do redukcji efektu pierwszego przejścia oraz zwiększonej biodostępności leku [26]. Kliniczne znaczenie tego faktu wydaje się istotne dla tych pacjentów, u których występują też inne czynniki przyczyniające się do wzrostu stężenia leku – takie jak: starszy wiek, marskość wątroby czy podaż innych substancji będących inhibitorami układu cytochromu P450. U chorych na marskość wątroby metabolizm substratów CYP450 zachodzi głównie w ścianie jelita, nie w wątrobie. Poza tym midazolam jest lekiem często stosowanym w stomatologii pediatrycznej ze względu na swoje działanie sedatywne. Obecnie forma doustna leku jest dostępna, niektórzy stomatolodzy nadal stosują jego dożylną postać. Gorzki smak tego leku wymaga jednoczesnej podaży produktu o słacznym i intensywnym smaku, jak sok grejpfrutowy. Takie postępowanie może powodować nadmierną aktywność układu nerwowego u małego pacjenta. Dlatego też sok ten powinien być przeciwwskazany w takich przypadkach. Podobne skutki zaobserwowano również w odniesieniu do innego leku z tej grupy – triazolamu. Co prawda jedno z wykonanych badań klinicznych [27] nie wykazało u badanych zwiększonej koncentracji w osoczu po podaży 10 mg midazolamu i 0,25 mg triazolamu łącznie z sokiem grejpfrutowym. Jednakże biorąc pod uwagę wyniki pozostałych licznych prób klinicznych, których rezultatem był ewidentny wzrost stężenia leków tej grupy, sok grejpfrutowy powinien być podawany z dużą ostrożnością pacjentom leczonym benzodiazepinami [28]. Alprazolam, ze względu na swą bardzo wysoką biodostępność, nie wykazuje takich interakcji, a jego farmakokinetyka jest niezmienna. Liczne badania dowodzą, że już jedna szklanka soku dziennie wywołuje co prawda zróżnicowany osobniczo i zmienny, ale wzrost ustrojowej biodostępności cizaprydu [29]. Jednoczesne spożycie znacznej ilości soku z powyższym lekiem powinno być unikane, szczególnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii serca. Co dotyczy terfenadyny – leku antyhistaminowego o działaniu kardiotoxycznym – spożycie soku grejpfrutowego łącznie z tym lekiem wzmacnia ogólną biodostępność [30]. Jest to niezwykle istotne, gdyż podwyższony poziom leku w osoczu powoduje wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, które może prowadzić nawet do arytmii komorowych w postaci Torsade-des-Pointes. Lek terfenadyna i cizapryd zostały wycofane z rynku ze względu na ich właściwości proarytmogenne w połączeniu z niektórymi lekami. Wydaje się sensownym przeprowadzenie dalszych szczegółowych badań z wykorzystaniem modelu zwierzęcego oraz długoterminowego łącznego stosowania leku kardiologicznego z sokiem grejpfrutowym. Jest to ważne o tyle, iż tak istotne jest prawidłowe oszacowanie ryzyka działania toksycznego leków. Aktywny składnik soku grejpfrutowego – bergamotyna – hamuje metabolizm, a zwiększa koncentrację kolejnego leku, tym razem z grupy leków przeciwolesterolowych, inhibitorów reduktazy HMG-CoA – simwastatyny [31]. Najbardziej prawdopodobny mechanizm to zahamowanie przez aktywne składniki soku – bergamotynę

i naringeninę – CYP3A3. Mogą one być zatem swoistymi markerami w badaniach nad interakcjami lek–składniki pożywienia, których celem ma być dopasowanie dawki simwastatyny, która w takim przypadku musi być zredukowana. Kolejne badanie nad simwastatyną wykazało, że lek zażyty 24 godziny po spożyciu soku, wykazuje efekt kumulacji tylko w 10% stężenia, obserwowanego po podaży łącznie z sokiem. Potwierdza to fakt, iż interakcja pomiędzy substratami CYP450 a sokiem z tego cytrusa znika w ciągu 3 do 7 dni po ostatniej dawce soku. Efekt działania soku z grejpfruta był testowany także na lowastatynie – popularnym leku przeciwmiażdżycowym. Zarówno ona, jak i jego aktywny metabolit osiągnęły znacznie większe stężenie w osoczu, jeśli były podawane razem z sokiem. W przypadku atorwastatyny natomiast pomimo znacznego wzrostu AUC leku, rzeczywiste zwiększenie jego działania pozostaje raczej skromne. Spowodowane jest to najprawdopodobniej jednoczesnym spadkiem AUC aktywnych metabolitów leku. Mimo tego zalecane jest spożywanie soku z grejpfruta razem z simwastatyną, lowastatyną i atorwastatyną. Jednocześnie warto zauważyć, że nie stwierdzono takiego efektu działania soku w przypadku innych leków przeciwcukrzycowych, takich jak: prawastatyna, fluwastatyna [32]. Mogą one być dobrą alternatywą w przypadkach, kiedy istnieje ryzyko działań niepożądanych, zwiększonych efektem podawania soku. Bardzo intensywne, randomizowane, II-fazowe badania przeprowadzono nad wpływem soku grejpfrutowego na metabolizm L-tyroksyny. 10 zdrowym pacjentom podawano przez 2 dni, 3 razy dziennie, 200 ml soku lub wody (próba kontrolna). Trzeciego dnia podano pojedynczą dawkę L-tyroksyny w ilości 600 µg. Sok lub woda podane zostały razem z lekiem, a także godzinę przed i po administracji. Osoczowe stężenie zarówno T4, jak i TSH były badane przez okres 24 godzin. W rezultacie sok zmniejszył tylko nieznacznie stężenie osoczowe T4 (o 11%), tj. z 66,4 do 59,4 nmol/l, podczas gdy stężenie TSH pozostało niezmiennione. Trzeba jednak zaznaczyć że wśród wielu przytoczonych powyżej badań nad tym zadziwiającym owocem tylko kilka z nich opisuje reakcje istotne na tyle, żeby miały kliniczne znaczenie dla pacjenta. Ponadto w przypadku wielu z tych badań użyto soku w ilościach znacznie przekraczających codziennie średnie możliwe spożycie. To wszystko czyni nieco skomplikowanym przełożenie otrzymanych wyników badań na codzienną praktykę lekarską. Warto także zauważyć, że zróżnicowanie w wynikach otrzymanych stężeń może wynikać z różnej zawartości furanokumaryny w owocach. Wydaje się więc niezbędnym kwantyfikacja tego składnika w używanych w badaniach próbkach i jednocześnie określenie minimalnej jego zawartości, która zdolna jest wywołać efekt *in vivo* u pacjentów.

Podsumowanie

W świetle udowodnionego, szerokiego wpływu substancji zawartych w soku z owocu grejpfruta – bergamotyny oraz naringeniny – na farmakokinetykę i farmakodynamikę szeregu różnorodnych leków, lekarze rodzinni powinni być świadomi tych interakcji. Winni dokonać próby edukacji oraz ostrzeżenia swoich pacjentów leczonych przewlekłe, uczulić chorych na fakt, iż zalecane jest unikanie spożycia soku z tego cytrusa przy leczeniu przewlekłym, wskazanie, które leki mogą wchodzić w interakcje z tym suplementem diety. Istotne jest także poinformowanie pacjentów o możliwych konsekwencjach niedostosowania się do powyższych zaleceń. Ryzyko różni się w zależności od klasy stosowanego leku. Te leki, które cechują się wąskim zakresem terapeutycznym, powinny być dokładnie przeanalizowane, by uniknąć wielu poważnych skutków ubocznych. Co więcej, w zasadzie ostrożność należałoby zachować odnośnie do

wszelakiego rodzaju leków o wąskim zakresie terapeutycznym czy o niskiej biodostępności, bez względu na to, czy dowiedziono ich interakcji z sokiem grejpfrutowym, czy nie. Trzeba mieć na uwadze, że w badaniach klinicznych obserwowano skutki interakcji substancji zawartych w soku z powyżej zaprezentowanymi lekami po ich jednorazowej bądź bardzo krótkotrwałej podaży. Nie znamy natomiast efektu jednoczesnego długoterminowego stosowania substancji. Być może taka długodystansowa kombinacja napoju z konkretnymi lekami doprowadza finalnie do indukcji czy nasilenia aktywności enzymu CYP450? Pamiętać trzeba także o zmienności osobniczej, a ludziom starszym – jako tym, u których częściej odnotowuje się interakcje ze względu na większą podatność – warto poświęcić więcej czasu i uwagi podczas przekazywania zaleceń. Jednocze-

śnie, lekarze w swojej praktyce mogą, będąc świadomymi niezwyklej właściwości soku grejpfrutowego, redukować dawki stosowanych u swych pacjentów leków. Dopóki jednak nie zostaną wykonane badania kliniczne szacujące dokładne objętości soku wywołujące konkretny efekt kliniczny w przypadku konkretnego leku, nie wydaje się rozsądne zalecanie spożywania soku z lekami, z którymi wchodzi on w interakcje. Bezwzględnie jednak w czasie zbieranej od pacjenta historii choroby musi paść pytanie „Czy pije Pan/Pani sok grejpfrutowy?”. Jeżeli pada odpowiedź „tak”, to znaczy, że pacjent odżywia się zdrowo, – a to już dobrze – jednak lekarz prowadzący (rodzinny) powinien uprzedzić pacjenta, iż popijanie niektórych leków nawet bardzo zdrowym sokiem nie zawsze wychodzi na zdrowie, a czasami może być nawet szkodliwe.

Piśmiennictwo

1. So FV, Guthrie N, Chambers AF, et al. Inhibition of human cancer cell proliferation and delay of mammary cell tumorigenesis by flavonoids and citrus juices. *Nutr Cancer* 1996; 26: 167–181.
2. Guthrie N, Carol KK. Inhibition of mammary cancer by citrus flavanoids. *Adv Exp Med Biol* 1998; 439: 227–236.
3. Cerda JJ, Normann SJ, Sullivan MP, et al. Inhibition of atherosclerosis by dietary pectin in microswine with sustained hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 1247–1253.
4. Levy RH, Thummel KE, Trager WF, et al. *Metabolic drug interactions*. Philadelphia: PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
5. Bailey DG, Spence JD, Edgar B, et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med* 1989; 12: 357–362.
6. Guo LQ, Fukuda K, Ohta T, et al. Role of furanocoumarin derivatives on grapefruit juice – mediated inhibition of human CYP3A activity. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 766–771.
7. Health Canada is advising Canadians not to take certain drugs with grapefruit juice. Ottawa: Health Canada; 2002 Jun 21. Available: www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2002/2002_49e.htm (accessed 2002 Jul 9).
8. Kane G, Lipsky J. Drug–grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 933–942.
9. Lundahl J, Regardh CG, Edgar B, et al. The interaction effect of grapefruit juice is maximal after the first glass. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 75–81.
10. Zhang QY, Dunbar D, Ostrowska A, et al. Characterization of human small intestinal cytochromes P450. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 804–809.
11. Lundahl J, Regardh CG, Edgar B, et al. Effects of grapefruit juice ingestion–pharmacokinetics and hemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 25: 139–145.
12. Kivisto KT, Lamberg TS, Kantola T, et al. Plasma buspirone concentrations are greatly increased by erythromycin and itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 348–354.
13. Bailey DG, Dresser GK. Interaction between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 281–297.
14. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs Aging* 2001; 18: 837–851.
15. Bourian M, Runkel M, Krisp A, et al. Naringenin and interindividual variability in interaction of coumarin with grapefruit juice. *Exp Toxicol Pathol* 1999; 51: 289–293.
16. *Drug administration and grapefruit juice*. In: *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2001: L63–L65.
17. Dresser GK, Bailey DG, Carruthers SG. Grapefruit juice – felodipine interaction in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 28–34.
18. Bailey DG, Arnold JM, Strong HA, et al. Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 589–594.
19. Takanaga H, Ohnishi A, Murakami H, et al. Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 201–214.
20. Fuhr U, Muller-Peltzer H, Kern R, et al. Effect of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 45–53.
21. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 373–378.
22. Bailey DG, Dresser GK, Krefft JH, et al. Grapefruit–felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 468–477.
23. Kupferschmidt HH, Fattinger KE, Ha HR, et al. Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 355–359.
24. Goldstein PE, Boom A, van Geffel J, et al. P-glycoprotein inhibition by glibenclamide and related compounds. *Pflügers Arch* 1999; 437: 652–660.
25. Ducharme MP, Warbasse LH, Edwards DJ. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 485–491.
26. Andersen V, Pedersen N, Larsen NE, et al. Intestinal first pass metabolism of midazolam in liver cirrhosis – effect of grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 120–124.
27. Vanakoski J, Mattila MJ, Seppala T. Grapefruit juice does not enhance the effects of midazolam and triazolam in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 501–508.
28. Yasui N, Kondo T, Furukori H, et al. Effects of repeated ingestion of grapefruit juice on the single and multiple oral-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150: 185–190.
29. Offman EM, Freeman DJ, Dresser GK, et al. Red wine – cisapride interaction: comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 17–23.

30. Van den Anker JN, de Wildt SN. Excessive terfenadine level due to drinking grapefruit juice. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1997; 141: 1976–1978.
31. Le Goff-Klein N, Koffel JC, Jung L, et al. *In vitro* inhibition of simvastatin metabolism, a HMG-CoA reductase inhibitor in human and rat liver by bergamottin, a component of grapefruit juice. *Eur J Pharm Sci* 2003; 18: 31–35.
32. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 397–402.

Adres do korespondencji:

Prof. zw. dr hab. med. Zygmunt Zdrojewicz
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami UM
Wybrzeże Pasteura 4
50-367 Wrocław
Tel.: 607 63-31-80
E-mail: zygmun@zdrojewicz.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 8.09.2013 r.

Po recenzji: 11.12.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 12.02.2014 r.