

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

Клинически значимые взаимодействия лекарственных средств с фруктовыми и ягодными соками

А.П. Переверзев¹, О.Д. Остроумова^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции:
А.П. Переверзев.
Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
acchirurg@mail.ru.

Для цитирования:
Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Клинически значимые взаимодействия лекарственных средств с фруктовыми и ягодными соками. *Клин фармакол тер* 2021;30(4): 44-51 [Pereverzev A, Ostroumova O. Potential clinically significant drug interactions of drugs with fruit and berry juices. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(4):44-51 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-4-44-51.

Прием любого лекарственного средства (ЛС) может привести к развитию нежелательных реакций (НР), в том числе серьезных и с летальным исходом. Часть из них обусловлена взаимодействиями с продуктами питания, в частности фруктовыми и ягодными соками. Соки имеют сложный химический состав, а каждое из химических веществ может тем или иным образом взаимодействовать с ЛС. Среди всех активно употребляемых соков особое место занимает грейпфрутовый сок, который наиболее изучен с позиции потенциальных взаимодействий с ЛС. Грейпфрутовый сок является ингибитором изоферментов СYP3A в кишечнике, участвующих в пресистемном метаболизме ЛС—субстратов, поэтому прием грейпфрутового сока может способствовать увеличению их всасывания. Яблочный сок уже в концентрации 5% заметно снижает активность ОАТР, но не активность Р-гликопротеина, что, например, приводит к снижению AUC и C_{max} фексофенадина до 30-40% от таковой у пациентов, пьющих только воду. Прием 200 мл виноградного сока может снизить концентрацию фенацетина в плазме крови и повысить отношение AUC парацетамола к фенацетину за счет индукции активности СYP1A2 флавоноидами или уменьшения скорости абсорбции фенацетина. Для профилактики развития НР рекомендуется запивать ЛС водой и во время применения ЛС с известным риском взаимодействий с соками избегать их совместного употребления.

Ключевые слова. *Лекарственные средства, нежелательные реакции, взаимодействия лекарство-пища, соки.*

Прием любого лекарственного средства (ЛС) может привести к развитию нежелательных реакций (НР), в том

числе серьезных и с летальным исходом [1]. Часть из них обусловлена взаимодействием ЛС как между собой, так и с продуктами питания [2,3]. В инструкциях по применению многих ЛС описаны изменения фармакокинетики, которые могут наблюдаться в случае их одновременного приема с пищей, однако эти данные получают в экспериментальных условиях при потреблении стандартизированной диеты, содержащей большое количество жиров [4-15]. При этом реальный рацион питания пациента не соответствует качественному и количественному составу стандартизированной диеты, поэтому фармакокинетический и фармакодинамический профиль ЛС в условиях реальной практики может отличаться от экспериментальных данных.

В настоящее время среди населения становится все более популярным здоровый образ жизни, что способствует регулярному потреблению больших количеств фруктовых соков, которые содержат биологически активные соединения [16]. Кроме того, достижения в области пищевых и биотехнологий позволяют дополнительно обогащать фруктовые соки необходимыми макро- и микронутриентами, поэтому вопрос последствий их взаимодействия с ЛС становится все более актуальным [16]. Врачи часто сталкиваются с тем, что пациенты запивают ЛС не водой, как это предписано инструкцией по медицинскому применению, а различными напитками, в том числе фруктовыми и ягодными соками. Настоящая статья представляет собой обзор литературных данных о потенциальных изменениях фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в случае совместного приема с данными напитками.

Фруктовые и ягодные соки имеют слож-

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

ТАБЛИЦА 1. Химический состав фруктовых и ягодных соков [7,8]

Компонент	Комментарий	Содержание
Вода	Содержание зависит от условий выращивания и хранения	70-97%
Углеводы	Сахара и полимерные соединения, например, пектин, гемицеллюлоза, целлюлоза	3-25%
Белки	Больше во фруктах и семенах с высоким содержанием жиров	Следовые концентрации - 5%
Липиды	Преимущественно содержатся в клеточных мембранах, семенах	25%
Кислоты	Лимонная, винная, яблочная, молочная, уксусная, аскорбиновая и др.	Следовые концентрации - 3%
Фенольные соединения	Танин, комплексные фенолы	Следовые концентрации - 0,5%
Витамины	Как правило, содержание водорастворимых витаминов превышает содержание жирорастворимых	Следовые концентрации - 0,2%
Минералы	Содержание варьирует и зависит от содержания минералов в почве в регионе произрастания и условий культивирования	Следовые концентрации - 0,2%
Пищевые волокна	Преимущественно находятся в кожуре и сердцевине плода	От <1 до >15%
Пигменты	Каротиноиды, антоцианы, хлорофилл и др.	Следовые концентрации - 0,1%

ный многокомпонентный состав (табл. 1) [7,8]. Каждое из химических веществ, входящих в состав сока, потенциально может тем или иным образом взаимодействовать с ЛС. Рассмотрим на примере соков некоторых наиболее популярных фруктов и ягод их потенциальные взаимодействия с ЛС и возможные клинические последствия данных взаимодействий.

Грейпфрутовый сок

Среди всех наиболее активно употребляемых в пищу соков особое место занимает грейпфрутовый сок — продукт питания, наиболее изученный с позиции потенциальных взаимодействий с ЛС. В кишечнике грейпфрутовый сок ингибирует изоферменты СYP3A, участвующие в пресистемном метаболизме ЛС—субстратов, поэтому прием грейпфрутового сока может способствовать увеличению их всасывания [9-11]. Существенное изменение абсорбции ЛС, метаболизирующихся СYP3A4, под действием грейпфрутового сока было продемонстрировано в клинических исследованиях [12-14]. Фуранокумарины, такие как бергамотин и 6',7'-дигидроксистеригмагетин, входящие в состав грейпфрутового сока, являются потенциальными ингибиторами кишечных изоферментов СYP3A [10]. Этот эффект был обнаружен случайно при изучении взаимодействия дигидропиридинового антагониста кальция фелодипина и этанола. В исследовании грейпфрутовый сок использовали для маскировки вкуса этанола. Фелодипин претерпевает активный пресистемный метаболизм, опосредованный СYP3A4, в кишечнике и в печени, что обуславливает его низкую биодоступность (около 15%). Последующие исследования показали, что грейпфрутовый сок снижает пресистемный метаболизм фелодипина за счет взаимодействия с СYP3A4 в стенке кишечника. Таким образом, действие грейпфрутового сока может привести к увеличению системной концентрации фелодипина (AUC и C_{max}), а этот эффект может длиться более 24 ч. Для увеличения AUC и C_{max} фелодипина на 267% и 345%, соответственно, достаточно употребления всего лишь 250 мл грейпфрутового сока [15]. Клинически взаимодействие грейпфрутового сока и фелодипина приводило к выраженному снижению АД и ортостатической гипотензии.

Степень изменения активности кишечных ферментов, участвующих в метаболизме, и белков-транспорте-

ров на фоне приема пищи имеет выраженную индивидуальную вариабельность. Так, у лиц с высокой экспрессией СYP3A4 эффект приема сока будет более выражен по сравнению с таковым у лиц с менее выраженной экспрессией СYP3A4. Одновременный прием грейпфрутового сока не только угнетает активность изоферментов, но и снижает экспрессию СYP3A4, что указывает на то, что это не просто конкурентное взаимодействие. Поскольку изменений концентрации мРНК СYP3A4 не выявлено, взаимодействие между пищей и СYP3A4, вероятно, происходит за счет посттрансляционного механизма, например, ускоренной деградации СYP3A4 посредством подавления регуляции. Чтобы восстановить ферментативную активность, необходим синтез фермента *de novo*, что объясняет выраженный и длительный эффект грейпфрутового сока [13,16].

В исследованиях *in vitro* была также продемонстрирована способность флавоноидных компонентов грейпфрутового сока угнетать активность Р-гликопротеина. D. Wagner и соавт. [14] в эксперименте выявили зависящее от концентрации взаимодействие грейпфрутового сока и винбластин (чем выше концентрация грейпфрутового сока, тем хуже транспорт винбластин — субстрата Р-гликопротеина), проявляющееся снижением его транспорта через клетки Caco-2 (клетки карциномы ободочной кишки). Отличительной чертой данных клеток является гиперэкспрессия Р-гликопротеина [14].

Помимо Р-гликопротеина, грейпфрутовый сок ингибирует белок-транспортер органических анионов (OATP)1A2. В исследовании H. Glaeser и соавт. [13] было показано, что прием грейпфрутового сока может снизить уровень фексофенадина (субстрата OATP1A2) в плазме крови без значительного изменения его метаболизма за счет ингибирования OATP1A2. В данном эксперименте здоровые добровольцы принимали 300 мл грейпфрутового сока непосредственно перед приемом фексофенадина, а также за 2 и 4 ч до его введения, после чего измеряли концентрацию препарата в плазме крови. Одновременный прием грейпфрутового сока и фексофенадина привел к снижению $AUC_{0-8 ч}$ на 52% по сравнению с пациентами, которые принимали фексофенадин совместно с водой. Употребление грейпфрутового сока за 2 ч до приема фексофенадина снижало среднюю AUC на 38%, а за 4 ч — не влияло на абсорб-

цию препарата [13,16].

Грейпфрут взаимодействует с варфарином, ингибируя активность ферментов цитохрома P450, участвующих в его метаболизме [17]. Варфарин представляет собой рацемическую смесь двух активных энантиомеров R- и S-форм [18]. CYP1A2 и CYP3A4 являются основными изоферментами, метаболизирующими R-энантиомер [19], а CYP2C9 задействован в метаболизме более активного S-энантиомера [20,21]. Биологически активные вещества, такие как нарингин, нарингенин и бергаптен, входящие в состав грейпфрутового сока, способны ингибировать CYP1A2 и CYP3A4, подавляя метаболизм варфарина и, таким образом, увеличивая его концентрацию в сыворотке крови, что может привести к повышению риска кровотечений [22-26].

В литературе описан 64-летний мужчина, который принимал варфарин по поводу фибрилляции предсердий (ФП) с 1995 г. [27]. В апреле 1996 г. его международное нормализованное отношение (МНО) находилось в терапевтическом диапазоне (2-3) 50% времени. 11 апреля был отмечен эпизод увеличения МНО до 6,29, не сопровождавшегося кровотечением, что, по мнению авторов, было обусловлено ежедневным употреблением 1,5 л грейпфрутового сока с 1 апреля. Варфарин был отменен на 2 дня, затем его прием был возобновлен в обычном режиме в дозе 55 мг в неделю. Одновременно пациент прекратил употребление грейпфрутового сока, а через неделю МНО снизилось до 1,82 и 60% времени находилось в терапевтическом диапазоне.

Однако в небольшом открытом исследовании не было выявлено клинически значимого взаимодействия между варфарином и грейпфрутовым соком [28]. Это может быть связано с тем, что ферменты CYP, ингибируемые компонентами грейпфрутового сока, в большей степени подавляют активность R-энантиомера и мало влияют на метаболизм фармакологически более активного S-энантиомера варфарина [26,28].

Сок горького апельсина

Употребление в пищу плодов и/или сока горького (севильского) апельсина одновременно с фелодипином вызывало увеличение AUC последнего на 76% и отношения AUC метаболита и неизмененного препарата за счет инактивации кишечного CYP3A4 [29]. В отличие от грейпфрутового сока, горький апельсин в значительно меньшей степени оказывает влияние на фармакокинетику (метаболизм, распределение, элиминацию) циклоспорина [30]. Предположительно в основе данных различий лежит тот факт, что грейпфрутовый сок ингибирует как CYP3A4-опосредованный метаболизм, так и активность P-гликопротеина в кишечной стенке, тогда как сок горького апельсина избирательно угнетает активность CYP3A4 в кишечнике и не влияет на активность P-гликопротеина в энтероцитах [29,30]. Это указывает на то, что вероятность развития лекарственных взаимодействий с соком горького апельсина повышена только для тех ЛС, биодоступность которых в большей

степени определяется активностью CYP3A4 в энтероцитах и в меньшей степени P-гликопротеина [29,30]. Так, в клиническом исследовании при совместном применении силденафила, который обладает выраженным пресистемным метаболизмом (биодоступность около 40%), с соком горького апельсина у здоровых добровольцев (силденафил в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 3 дней подряд одновременно с 250 мл сока или воды) было выявлено увеличение AUC и C_{max} ингибитора фосфодиэстеразы 5 на 44% [31,32].

Апельсиновый сок

Обычный апельсиновый сок также может вступать во взаимодействия с ЛС. Например, он снижал C_{max} , AUC и ренин-ингибирующий эффект алискирена на 80%, 62% и 87%, соответственно, вероятно, за счет ингибирования OATP2B1 в тонком кишечнике. В связи с этим их совместное применение не рекомендуется [33]. Прием апельсинового сока 3 раза в сутки в течение 3 дней может привести к снижению C_{max} и AUC ателолола на 49% и 40%, соответственно ($p < 0,01$), но не влияет на период его полувыведения [34]. Данные изменения являются клинически значимыми и могут потребовать увеличения дозы β -адреноблокатора, так как у добровольцев, запивавших ателолол апельсиновым соком, средняя частота сердечных сокращений была значительно выше, чем у лиц, запивавших препарат водой [34]. Аналогичные результаты были получены и при изучении изменений фармакокинетики целипролола у пациентов, принимавших апельсиновый сок три раза в день в течение 3 дней. В этом исследовании было отмечено значительное снижение биодоступности целипролола: снижение C_{max} и AUC на 89% и 83%, соответственно, а также увеличение T_{max} с 4 до 6 ч [35].

Выделяют следующие потенциальные механизмы развития взаимодействия целипролола и апельсинового сока: (1) снижение pH в просвете кишечника на фоне употребления апельсинового сока, имеющего кислую среду (pH около 3,5), что приводит к уменьшению количества неионизированного целипролола (всасываемая форма), поскольку препарат представляет собой относительно гидрофильное основание с pKa 9,5; (2) изменение активности белков-переносчиков в стенке кишечника под действием химических веществ, входящих в состав апельсинового сока. Например, гесперидин потенциально может ингибировать опосредованное OATP2B1 поглощение эстрон-3-сульфата [36]. Принимая во внимание подтвержденное влияние SLCO2B1 на AUC целипролола в терапевтической дозе [37], а также ингибирующий эффект апельсинового сока на OATP2B1 [33-38], вероятнее всего, взаимодействие апельсинового сока и целипролола опосредовано именно изменением активности OATP2B1 [33-38].

Апельсиновый сок оказывал влияние на AUC монтелукаста, являющегося субстратом OATP2B1, у подростков в возрасте 15-18 лет, страдающих бронхиальной астмой, особенно гомозигот по *SLCO2B1 c.935G/G* [39].

Прием апельсинового сока совместно с железа фума-

ратом приводил к значительному усилению его абсорбции у маленьких детей, по-видимому, за счет высокого содержания в апельсиновом соке витамина С [40].

Апельсиновый сок может значительно (примерно в 10 раз) увеличить абсорбцию алюминия при одновременном приеме с алюминийсодержащими антацидами за счет содержания лимонной кислоты, что может привести к повышению риска алюминий-опосредованной токсичности [41]. Для профилактики развития НР не рекомендуется принимать апельсиновый сок одновременно с антацидами, содержащими алюминий [41].

Апельсиновый сок, в том числе обогащенный кальцием, может вызвать снижение биодоступности фторхинолонов за счет образования хелатных комплексов [42-44]. Так, А. Neuhofel и соавт. [45] оценивали биодоступность цiproфлоксацина при однократном приеме внутрь у здоровых добровольцев, которые запивали препарат водой, апельсиновым соком или апельсиновым соком, обогащенным кальцием. C_{max} и АUC цiproфлоксацина значительно снижались в присутствии обеих форм апельсинового сока, что потенциально могло значительно снизить клиническую эффективность и способствовать развитию антибиотикорезистентности флоры. В связи с этим прием апельсинового сока одновременно с фторхинолонами не рекомендуется [45].

Апельсиновый сок может снизить биодоступность алендроната и клофазимина примерно на 60% и 18%, соответственно [46,47]. В то же время не выявлено взаимодействия апельсинового сока с деферазироксом, циклосерином, этионамидом и дилтиаземом [48-51].

Яблочный сок

Однократный прием 400 мл 10% яблочного сока может значительно снизить АUC (R)- и (S)-фексофенадина на 49% и 59%, соответственно, и увеличить T_{max} обоих энантиомеров ($p < 0,001$) [52]. В основе данного взаимодействия лежит ингибирование яблочным соком ОАТР2В1, субстратом которого является фексофенадин [53]. Хотя точно не установлено, какие именно химические соединения в составе яблочного сока способны ингибировать ОАТР2В1, в одном из ранее опубликованных исследований *in vitro* [53] было показано, что смесь четырех флавоноидов в концентрациях, присутствующих в яблочном соке (флоридзин 16,8 ммоль/л, флоретин 0,20 ммоль/л, гесперидин 0,25 ммоль/л и кверцетин 0,50 ммоль/л), может значительно ингибировать опосредованное ОАТР2В1 поглощение эстрон-3-сульфата [36]. J. Luo и соавт. [54] выявили дозозависимое взаимодействие яблочного сока и фексофенадина у здоровых добровольцев. Наиболее выраженные изменения фармакокинетики фексофенадина наблюдались у здоровых добровольцев, принимавших яблочный сок в большом объеме (не менее 300-600 мл), тогда как при потреблении небольшого объема (около 150 мл) сока изменения фармакокинетики данного ЛС были минимальными [54]. Еще в одном исследовании J. Imanaga и соавт. [55] показали, что употребление яблочного сока в объеме 1200 мл/сут приводит к выраженному снижению

АUC фексофенадина по сравнению с таковой у лиц, принимавших в течение дня только воду ($p < 0,05$). При этом у пациентов с аллелем *2B1 (SLCO2B1) c.1457C>T* снижение АUC фексофенадина было значительно менее выражено по сравнению с носителями других аллелей [55].

Исследования *in vitro* и клинические исследования у добровольцев показали, что яблочный сок уже в концентрации 5% заметно снижает активность ОАТР, но не активность Р-гликопротеина, что приводит к снижению АUC и C_{max} фексофенадина до 30-40% от таковой у пациентов, пьющих только воду [56]. Таким образом, пациентам, принимающим фексофенадин, для профилактики снижения эффективности терапии рекомендуется избегать употребления яблочного сока и пить воду, в противном случае может потребоваться коррекция дозы препарата.

Прием яблочного сока может значительно (на 84%) снизить концентрацию алискирена в плазме крови и, тем самым, его эффективность, вероятно, за счет подавления активности ОАТР2В1 в тонком кишечнике [10]. Одновременный прием алискирена с яблочным соком не рекомендуется [10].

Яблочный сок может дозозависимо снижать АUC атенолола [57], предположительно за счет угнетения активности транспортера моноаминов плазматической мембраны (PMAT/SLC29A4), который участвует во всасывании атенолола в кишечнике. Флоретин, кверцетин и кверцетин-3β-d-глюкозид значительно ингибировали PMAT-специфический захват атенолола, тогда как рутин (дигликозид кверцетина) и флоризин (моноголикозид флоретина) проявляли более слабую ингибирующую активность [57]. PMAT оказался более чувствительным к негликозидированным или менее гликозидированным формам флавоноидов.

Употребление яблочного сока (1200 мл/сут) мало влияет на фармакокинетику мидазолама (зонд CYP3A), что указывает на отсутствие модулирующего эффекта на активность CYP3A [55].

Клюквенный сок

Клюквенный сок является очень популярным напитком, который некоторые врачи рекомендуют пациентам с целью профилактики инфекций мочевыводящих путей. Высказывались некоторые опасения относительно безопасности приема варфарина одновременно с соком клюквы по причине узкого терапевтического индекса варфарина и высокого риска развития опасных для жизни НР в случае невозможности удержания МНО в терапевтическом диапазоне [58,59]. Описаны случаи колебаний МНО у пациентов, принимавших варфарин вместе с клюквенным соком [60,61]. Однако в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании это взаимодействие не подтвердилось [62]. По мнению авторов, в опубликованных клинических случаях вероятность причинно-следственной связи была невысокой, так как пациенты имели большое количество различных сопутствующих заболеваний, в некото-

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

ТАБЛИЦА 2. Примеры ЛС, которые потенциально могут вступать во взаимодействия с соками [1-78]

Сок	Белки-ферменты и белки-переносчики, за счет которых реализуется взаимодействие	Примеры ЛС	Изменения фармакокинетики и потенциальные клинические проявления
Грейпфрутовый	Ингибирование CYP3A4 и/или P-гликопротеина	Амиодарон, артемизинин, карбамазепин, ловастатин, мидазолам, нифедипин, силденафил, симва-статин, циклоспорин, фелодипин	Увеличение биодоступности и повышение риска развития НР, например, значительное снижению АД при приеме фелодипина
	Ингибирование OATP1A2	Фексофенадин	Снижение биодоступности и, потенциально, терапевтической эффективности ЛС
	Ингибирование CYP3A4 и/или P-гликопротеина	Противогрибковые препараты (итраконазол, флуконазол, кетоконазол)	Увеличение биодоступности и повышение риска НР
	Ингибирование OATP1A2, CYP3A4 и/или P-глико-протеина	Бензодиазепины (лоразепам, диазепам, алпразолам)	Увеличение биодоступности и повышение риска НР
Виноградный	Ингибирование CYP3A4	Варфарин	
		Циклоспорин	Значительное снижение биодоступности и повышение риска недостижения терапевтических концентраций циклоспорина в сыворотке крови Значительное снижение AUC и C_{max} , увеличение T_{max}
Апельсиновый	OATP-переносчики и/или P-гликопротеин	Фенацетин	
		Алендронат, алискирен, атено-лол, клофазимин, монтелукаст, целипролол	Значительное снижение биодоступности и эффективности
		Фторхинолоны	Значительное снижение биодоступности и концентраций, недостаточная антибактериальная активность, формирование антибиотикорезистентности
		Алюминий-содержащие антациды	Значительное увеличение абсорбции алюминия и повышение риска НР
		Фексофенадин	Снижение биодоступности и, потенциально, терапевтической эффективности ЛС
Из горького апельсина	Ингибирование CYP3A4	Фелодипин	Значительное увеличение AUC фелодипина и снижение отношения дегидрофелопидин/фелодипин (показатель активности CYP3A4)
		Силденафил	Увеличение AUC и C_{max} силденафила
Гранатовый	Ингибирование CYP3A4	Силденафил	Повышение концентрации ЛС в сыворотке крови и увеличение риска развития НР (в том числе приапизма)
Из помело	Ингибирование P-глико-протеина	Циклоспорин	Значительное увеличение AUC и C_{max} и повышение риска развития НР, вызванных супратерапевтическими концентрациями циклоспорина в плазме крови
		Силденафил	Значительное снижение биодоступности и эффективности силденафила
Яблочный	Ингибирование OATP-переносчиков и/или P-гликопротеина	Алискирен, монтелукаст, фексо-фенадин	Снижение AUC и, потенциально, терапевтической эффективности ЛС
	Ингибирование PMAT/SLC29A4	Фексофенадин	Снижение биодоступности и, потенциально, терапевтической эффективности ЛС
		Атенолол	Снижение AUC и, потенциально, терапевтической эффективности ЛС
		Амоксициллин, диклофенак, мидазолам тизанидин, флурби-профен, цефаклор, циклоспорин	Увеличение биодоступности и повышение риска разви-тия НР
Клюквенный	Ингибирование CYP3A и CYP2C9	Варфарин	Увеличение концентрации варфарина в сыворотке крови и повышение риска кровотечения

Примечание. ЛС – лекарственное средство, МНО – международное нормализованное отношение, НР – нежелательная реакция OATP – органические анионтранспортирующие полипептиды, AUC – площадь под кривой, C_{max} – максимальная концентрация препарата в сыво-ротке крови, CYP – цитохром P450, PMAT – транспортер моноаминов плазматической мембраны, SLC29A4 – ген, кодирующий транспор-тер моноаминов плазматической мембраны.

рых описаниях отсутствовали сведения о количестве выпитого клюквенного сока, употреблении других про-дуктов питания, которые могли стать причиной подоб-

ного взаимодействия, а также не были представлены данные о приверженности пациентов к антикоагулянт-ной терапии и их фармакогенетическом профиле [63].

Виноградный сок

Виноградный сок в объеме 200 мл значительно снижал AUC (на 30%) и C_{\max} (на 28%) циклоспорина при пероральном приеме у здоровых добровольцев без значительного влияния на период полувыведения, что, по-видимому, связано с изменением биодоступности, а не элиминации препарата [64]. Предполагают, что в основе данного взаимодействия лежит индукция активности CYP3A4 виноградным соком или физико-химическое взаимодействие. Для профилактики потенциальных осложнений фармакотерапии одновременный прием циклоспорина и виноградного сока не рекомендуется [64].

Прием 200 мл виноградного сока может снизить концентрацию фенаcetина в плазме крови и повысить отношение AUC парацетамола и фенаcetина за счет индукции активности CYP1A2 флавоноидами виноградного сока или уменьшения скорости абсорбции фенаcetина [65].

Хотя виноградный сок изменял активность CYP2C9 в исследованиях *in vitro* [66], не было выявлено его влияния на клиренс флурбипрофена у людей, поэтому фармакокинетическое взаимодействие виноградного сока с варфарином маловероятно [66]. Виноградный сок не оказывает существенного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику дилтиазема пролонгированного действия у здоровых людей [51].

Гранатовый сок

Силденафил, будучи субстратом CYP3A4, может вступать во взаимодействие с гранатовым соком. В литературе описаны 3 случая приапизма (стойкой и болезненной эрекции) на фоне одновременно применения силденафила и гранатового сока [67]. Предполагаемый механизм этого взаимодействия связан с ингибированием CYP3A4 фитохимическими веществами, содержащимися в гранатовом соке.

В табл. 2 перечислены некоторые ЛС, которые потенциально могут вступать во взаимодействия с соками, с указанием потенциальных механизмов взаимодействия [1-78].

Растворение (диспергирование) ЛС во фруктовом соке

Еще одной крайне важной причиной изучения и учета потенциальных последствий взаимодействия между фруктовыми соками и ЛС — это необходимость растворения (диспергирования) ЛС во фруктовом соке для введения препарата особым категориям пациентов, которые не могут проглотить твердые лекарственные формы (таблетки, капсулы и т.д.), например, по причине дисфагии или кормления через зонд. Так, обнаружено, что добавление содержимого капсулы рамиприла в яблочный сок не влияло на фармакокинетику и фармакодинамику данного ЛС у здоровых добровольцев пожилого возраста [48]. Биодоступность перорального раствора микроэмульсии деферасирокса и циклоспори-

на не изменилась при растворении препарата в апельсиновом или яблочном соке по сравнению с растворением в воде [79,80]. Содержимое капсулы лансопрозола можно смешивать с яблочным соком для введения через назогастральный зонд [81].

Заключение

Таким образом, многие лекарственные средства могут вступать в фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия с продуктами питания, в частности соками фруктов и ягод. Для профилактики развития осложнений фармакотерапии рекомендуется запивать ЛС водой и во время применения ЛС с известным риском лекарственных взаимодействий с соками избегать их совместного употребления.

Конфликт интересов: нет.

1. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. Фарматека 2020;27(5):77-84 [Sychev DA, Ostroumova OD, Kochetkov AI, et al. Drug-induced diseases: epidemiology and urgency of the problem. Pharmateca 2020;27(5):77-8 (In Russ.)].
2. Koziolok M, Alcaro S, Augustijns P, et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions - A perspective from the UNGAP group. Eur J Pharm Sci 2019;134:31-59.
3. O'Shea JP, Holm R, O'Driscoll CM, Griffin BT. Food for thought: formulating away the food effect — a PEARRL review. J Pharm Pharmacol 2019;71(4):510-35.
4. European Medicines Agency (EMA), 2012. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. Committee for Human Medicinal Products (CHMP) Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions_en.pdf. (accessed 06.08.2021).
5. Food and Drug Administration (FDA), 2002. Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070241.pdf>. (accessed 06.08.2021).
6. Petric Z, Zuntar I, Putnik P, et al. Food-drug interactions with fruit juices. Foods 2020;10(1):33.
7. UN Food and Agriculture Organization (FAO) (accessed 06.08.2021) Available at: <http://www.fao.org/3/y2515e/y2515e04.htm>.
8. Konić-Ristić A, Šavikin K, Zdunić G, et al. Biological activity and chemical composition of different berry juices. Food Chemistry 2011;125(4):1412-7.
9. Ameer B., Weintraub RA. Drug interactions with grapefruit juice. Clin Pharmacokinet 1997;33:103-21.
10. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. Clin Pharmacokinet 2000;38(1):41-57.
11. Murray M. Altered CYP expression and function in response to dietary factors: potential roles in disease pathogenesis. Curr Drug Metab 2006;7(1):67-81.
12. Fleisher D, Li C, Zhou Y, et al. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clinical implications. Clin Pharmacokinet 1999;36(3):233-54.
13. Glaeser H, Bailey DG, Dresser GK, et al. Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans. Clin Pharmacol Ther 2007;81(3):362-70.
14. Wagner D, Spahn-Langguth H, Hanafy A, et al. Intestinal drug efflux: formulation and food effects. Adv Drug Deliv Rev 2001;50 Suppl 1:S13-31.
15. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. J Clin Invest 1997;99(10):2545-53.
16. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. Br J Clin Pharmacol 1998;46(2):101-10.
17. Runkel M, Tegtmeyer M, Legrum W. Metabolic and analytical interactions of grapefruit juice and 1,2-benzophyrone (coumarin) in man. Eur J Clin Pharmacol 1996;50:225-30.
18. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России (дата обращения: 06.08.2021). Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/>.
19. Okey AB. Enzyme induction in the cytochrome P-450 system. Pharmacol Ther 1990;45(2):241-98.
20. Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KL, et al. Hydroxylation of warfarin by human cDNA-expressed cytochrome P-450: a role for P-450C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions. Chem Res Toxicol 1992;5(1):54-9.
21. Eble JM, West BD, Link KP. A comparison of the isomers of warfarin. Biochem Pharmacol 1966;15:1003-6.
22. Fuhr U, Klittich K, Staib AH. Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man. Br J Clin Pharmacol 1993;35(4):431-6.
23. Ducharme MP, Warbasse LH, Edwards DJ. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. Clin Pharmacol Ther 1995;57(5):485-91.
24. Hulisz D, Jakab J. Food-drug interactions: which ones really matter? US Pharm.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

- 2007;32(3):93-8.
25. Ho PC, Saville DJ, Coville PF, Wanwimolruk S. Content of CYP3A4 inhibitors, naringin, naringenin and bergapten in grapefruit and grapefruit juice products. *Pharm Acta Helv* 2000;74(4):379-85.
 26. Chock AWY, Stading JA, Sexson E. Food and lifestyle interactions with warfarin: a review. *US Pharm* 2009;34(2):28-39.
 27. Bartle WR. Grapefruit juice might still be factor in warfarin response. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56(7):676.
 28. Sullivan DM, Ford MA, Boyden TW. Grapefruit juice and the response to warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55(15):1581-3.
 29. Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furcoumarins. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(1):14-23.
 30. Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG, et al. 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enteroocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(3):237-44.
 31. Petric Z, Zuntar I, Putnik P, et al. Food-drug interactions with fruit juices. *Food* 2020;10(1):33.
 32. Abdelkawy KS, Donia AM, Turner RB, Elbarbry F. Effects of lemon and seville orange juices on the pharmacokinetic properties of sildenafil in healthy subjects. *Drugs R D* 2016;16(3):271-8.
 33. Tapaninen T, Neuvonen PJ, Niemi M. Orange and apple juice greatly reduce the plasma concentrations of the OATP2B1 substrate aliskiren. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(5):718-26.
 34. Lijja JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(5-6):337-40.
 35. Lijja JJ, Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Orange juice substantially reduces the bioavailability of the beta-adrenergic-blocking agent celiprolol. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(3):184-90.
 36. Shirasaka Y, Shichiri M, Mori T, et al. Major active components in grapefruit, orange, and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions. *J Pharm Sci* 2013;102(1):280-8.
 37. Ieiri I, Doi Y, Maeda K, et al. Microdosing clinical study: pharmacokinetic, pharmacogenomic (SLCO2B1), and interaction (grapefruit juice) profiles of celiprolol following the oral microdose and therapeutic dose. *J Clin Pharmacol* 2012;52(7):1078-89.
 38. Andrade C. Fruit juice, organic anion transporting polypeptides, and drug interactions in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2014;75(11):e1323-5.
 39. Mougey EB, Lang JE, Wen X, Lima JJ. Effect of citrus juice and SLCO2B1 genotype on the pharmacokinetics of montelukast. *J Clin Pharmacol* 2011;51(5):751-60.
 40. Balay KS, Hawthorne KM, Hicks PD, et al. Orange but not apple juice enhances ferrous fumarate absorption in small children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(5):545-50.
 41. Fairweather-Tait S, Hickson K, McGaw B, Reid M. Orange juice enhances aluminium absorption from antacid preparation. *Eur J Clin Nutr* 1994;48(1):71-3.
 42. Amsden GW, Whitaker AM, Johnson PW. Lack of bioequivalence of levofloxacin when coadministered with a mineral-fortified breakfast of juice and cereal. *J Clin Pharmacol* 2003;43(9):990-5.
 43. Wallace AW, Victory JM, Amsden GW. Lack of bioequivalence when levofloxacin and calcium-fortified orange juice are coadministered to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2003;43(5):539-44.
 44. Wallace AW, Victory JM, Amsden GW. Lack of bioequivalence of gatifloxacin when coadministered with calcium-fortified orange juice in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2003;43(1):92-6.
 45. Neuhofel AL, Wilton JH, Victory JM, et al. Lack of bioequivalence of ciprofloxacin when administered with calcium-fortified orange juice: a new twist on an old interaction. *J Clin Pharmacol* 2002;42(4):461-6.
 46. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58(3):288-98.
 47. Nix DE, Adam RD, Auclair B, et al. Pharmacokinetics and relative bioavailability of clofazimine in relation to food, orange juice and antacid. *Tuberculosis (Edinb)* 2004;84(6):365-73.
 48. Lee ID, Hunt TL, Bradley CR, et al. Effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly of coadministering ramipril with water, apple juice, and applesauce. *Pharm Res* 1996;13(4):639-42.
 49. Zhu M, Nix DE, Adam RD, et al. Pharmacokinetics of cycloserine under fasting conditions and with high-fat meal, orange juice, and antacids. *Pharmacotherapy* 2001;21(8):891-7.
 50. Auclair B, Nix DE, Adam RD, et al. Pharmacokinetics of ethionamide administered under fasting conditions or with orange juice, food, or antacids. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(3):810-4.
 51. Ahmed T, Sajid M, Singh T, et al. Influence of grape juice and orange juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of diltiazem in healthy human male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(10):511-8.
 52. Chen M, Zhou SY, Fabriaga E, et al. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *J Food Drug Anal* 2018;26(2S):S61-71.
 53. Akamine Y, Miura M, Komori H, et al. Effects of one-time apple juice ingestion on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(9):1087-95.
 54. Luo J, Imai H, Ohyama T, et al. The pharmacokinetic exposure to fexofenadine is volume-dependently reduced in healthy subjects following oral administration with apple juice. *Clin Transl Sci* 2016;9(4):201-6.
 55. Imanaga J, Kotegawa T, Imai H, et al. The effects of the SLCO2B1 c.1457C>T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(2):84-93.
 56. Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, et al. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71(1):11-20.
 57. Mimura Y, Yasujima T, Ohta K, et al. Functional identification of plasma membrane monoamine transporter (PMAT/SLC29A4) as an atenolol transporter sensitive to flavonoids contained in apple juice. *J Pharm Sci* 2017;106(9):2592-8.
 58. Aston JL, Lodolce AE, Shapiro NL. Interaction between warfarin and cranberry juice. *Pharmacotherapy* 2006;26(9):1314-9.
 59. Mergenhagen KA, Sherman O. Elevated international normalized ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(22):2113-6.
 60. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *Curr Prob Pharmacovigilance* 2003;29:8.
 61. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003;327(7429):1454.
 62. Ansell J, McDonough M, Zhao Y, et al. The absence of an interaction between warfarin and cranberry juice: a randomized, double-blind trial. *J Clin Pharmacol* 2009;49(7):824-30.
 63. ohnson JA, Cavallari LH. Warfarin pharmacogenetics. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25(1):33-41.
 64. Oliveira-Freitas VL, Dalla Costa T, Manfro RC, et al. Influence of purple grape juice in cyclosporine bioavailability. *J Ren Nutr* 2010;20(5):309-13.
 65. Xiao Dong S, Zhi Ping Z, Zhong Xiao W, et al. Possible enhancement of the first-pass metabolism of phenacetin by ingestion of grape juice in Chinese subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(4):638-40.
 66. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Perloff ES, et al. Interaction of flurbiprofen with cranberry juice, grape juice, tea, and fluconazole: in vitro and clinical studies. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79(1):125-33.
 67. Senthilkumaran S, Balamurugan N, Suresh P, Thirumalaikolundusubramanian P. Priapism, pomegranate juice, and sildenafil: Is there a connection? *Urol Ann* 2012;4(2):108-10.
 68. Bailey DG, Dresser GK, Kreeft JH, et al. Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(5):468-77.
 69. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences?. *CMAJ* 2013;185(4):309-16.
 70. Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(5):645-655.
 71. Переверзев А.П. Опасное сочетание. Безопасность пациентов пожилого и старческого возраста: взаимодействие лекарственных средств и продуктов питания. Non nocere'. Новый терапевтический журнал 2020;(9):94-101. [Pereverzev A. A dangerous combination. The safety of elderly and senile patients: the interaction of drugs and food. Non nocere'. *New Therapeutic Journal* 2020;(9):94-101 (In Russ)].
 72. Ohkubo A, Chida T, Kikuchi H, et al. Effects of tomato juice on the pharmacokinetics of CYP3A4-substrate drugs. *Asian J Pharm Sci* 2017;12(5):464-9.
 73. Srinivas NR. Cranberry juice ingestion and clinical drug-drug interaction potentials: review of case studies and perspectives. *J Pharm Pharm Sci* 2013;16(2):289-303.
 74. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7(3):267-86.
 75. Mertens-Talcott SU, Zadezensky I, De Castro WV, et al. Grapefruit-drug interactions: can interactions with drugs be avoided? *J Clin Pharmacol* 2006;46(12):1390-416.
 76. Zuntar I, Krivohlavek A, Kosic-Vukšić J, et al. Pharmacological and toxicological health risk of food (herbal) supplements adulterated with erectile dysfunction medications. *Curr Opin Food Sci* 2018;24:9-15.
 77. van Agtmael MA, Gupta V, van der Wbsten TH, et al. Grapefruit juice increases the bioavailability of artemether. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55(5):405-10.
 78. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, et al. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporos Int* 1993;3 Suppl 3:S13-6.
 79. SOchaud R, Dutreix C, Balez S, et al. Relative bioavailability of deferasirox tablets administered without dispersion and dispersed in various drinks. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(2):102-8.
 80. Kovarik JM, Barilla D, McMahon L, et al. Administration diluents differentiate Neoral from a generic cyclosporine oral solution. *Clin Transplant* 2002;16:306-9.
 81. Chun AH, Shi HH, Achari R, et al. Lansoprazole: administration of the contents of a capsule dosage formulation through a nasogastric tube. *Clin Ther* 1996;18(5):833-42.

Potential clinically significant drug interactions of drugs with fruit and berry juices

A.P. Pereverzev¹, O.D. Ostroumova²

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, ²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Any drug can potentially cause adverse drug reactions (ADRs), including serious and fatal. Some of them are caused by interactions with food, in particular, fruit and berry juices. Juices have a complex chemical composition and each of the chemicals can interact with drugs. Grapefruit juice is one of the most popular and well-studied in terms of potential drug interactions juices. Grapefruit juice is an inhibitor of CYP3A enzymes in the intestine involved in the presystemic metabo-

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

lism of drug substrates. Therefore, it can increase their that are known to interact with drugs. absorption. Apple juice at a concentration of 5% significantly reduces the activity of OATP, but not the activity of P-glyco- protein, which, for example, leads to a decrease in AUC and C_{max} of fexofenadine to 30- 40% relative to the concentration of fexofenadine in patients drinking only water. Taking 200 ml of grape juice can reduce the concentration of phenacetin in blood plasma and increase the ratio of AUC of paracetamol to phenacetin due to the induction of CYP1A2 activity by grape juice flavonoids or by reducing the rate of absorption of phenacetin. To prevent ADRs, it is recommended to take drugs with water and and not consume simultaneously juices

Key words. *Drugs, adverse drug reactions, drug-induced diseases, drug-food interactions, fruit and berry juices.*

Correspondence to: A.P. Pereverzev. Barrikadnaya, 2/1-1, Moskva, 125993, Russia. acchirurg@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

To cite: Pereverzev A, Ostroumova O. Potential clinically significant drug interactions of drugs with fruit and berry juices. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(4):44-51 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-4-44-51.