

14. Izzo A.A., Ernst E. *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review*. In: *Drugs*, 2009, nr. 69(13), p. 1777-1798.
15. Kanji S. et al. *Interactions of commonly used dietary supplements with cardiovascular drugs: a systematic review*. In: *Syst. Rev.*, 2012, May 31, nr. 1, p. 26.
16. Kennedy D.O. et al. *Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of Melissa officinalis (Lemon Balm)*. In: *Psychosom. Med.*, 2004, nr. 66(4), p. 607-613.
17. Khom S. *Valerenic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: Molecular mechanism and subunit*. In: *Neuropharmacology*, 2007, № 34, p. 45-49.
18. Meijerman I., Beijnen J.H., Schellens J.H. *Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction*. In: *Oncologist.*, 2006, Jul-Aug., nr. 11(7), p. 742-752.
19. Mouly S. et al. *Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort?* In: *Pharmacol. Res.*, 2017, Apr., nr. 118, p. 82-92.
20. Pius S. Fasinu, Patrick J. Bouic, Bernd Rosenkranz. *An Overview of the Evidence and Mechanisms of Herb-Drug Interactions*. In: *Front. Pharmacol.*, 2012, nr. 3, p. 69.
21. Poonam T., Prakash G.P., Kumar L.V. *Influence of Allium sativum extract on the hypoglycemic activity of glibenclamide: an approach to possible herb-drug interaction*. In: *Drug Metabol. Drug Interact.*, 2013, nr. 28(4), p. 225-230.
22. Reddy G.D. et al. *Pharmacokinetic interaction of garlic and atorvastatin in dyslipidemic rats*. In: *Indian J. Pharmacol.*, 2012, Mar., nr. 44(2), p. 246-252.
23. Sarfaraj Hussain. *Patient Counseling about Herbal-Drug Interactions*. In: *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.*, 2011, nr. 8(55), p. 152-163.
24. Shinomiya K. *Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats*. In: *Acta Med. Okayama*, 2005, nr. 59(3), p. 89-92.
25. Soleymani S. et al. *Clinical risks of St John's Wort (Hypericum perforatum) co-administration*. In: *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2017, Oct., nr. 13(10), p. 1047-1062.
26. Tachjian A., Maria V., Jahangir A. *Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases*. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, February 9, nr. 55(6), p. 515-525.
27. Tsai H.H. et al. *A review of potential harmful interactions between anticoagulant / antiplatelet agents and Chinese herbal medicines*. In: *PLoS One*, 2013, May 9, nr. 8(5): e64255.
28. Unger M. *Pharmacokinetic drug interactions involving Ginkgo biloba*. In: *Drug Metab. Rev.*, 2013, Aug., nr. 45(3), p. 353-385.
29. Vidushi S. Neergheen-Bhujun. *Underestimating the toxicological challenges associated with the use of herbal medicinal products in developing countries*. In: *Biomed. Res. Int.*, 2013: 804086.
30. Wang C.Z., Calway T., Yuan C.S. *Herbal Medicines as Adjuvants for Cancer Therapeutics*. In: *Am. J. Chin. Med.*, 2012, nr. 40(4), p. 657-669.
31. Wee J.J., Mee Park K., Chung A.S. *Biological Activities of Ginseng and Its Application to Human Health*. Chapter 8. In: Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press, 2011.
32. Yang A.K. et al. *Herbal interactions with anticancer drugs: mechanistic and clinical considerations*. In: *Curr. Med. Chem.*, 2010, nr. 17(16), p. 1635-1678.
33. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. Издательство «Практическая Медицина», 2013 г. 270 с.
34. Кобалава Ж.Д. *Клинические аспекты проблемы лекарственных взаимодействий в кардиологии*. *Практическая ангиология*, 2005.
35. Сычев Д.А. и др. *Механизмы фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов: взгляд клинического фармаколога*. В: *Биомедицина*, 2005, № 1, с. 25-34.

Corina Scutari, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-435, +373-68-687-788,
e-mail: corina.scutari@usmf.md

CZU: 615.2/.3.015.2:634.323.5

INTERACȚIUNILE DINTRE GREPFRUT ȘI MEDICAMENTE

**Veaceslav GONCIAR¹, Corina SCUTARI,
Georgel BACINSCHI², Alexandrina BEȘLIU²,**

¹Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Compania Farmaceutică Balkan Pharmaceuticals

Rezumat

Asocierea dintre medicamente și produsele din grepfrut necesită prudență și monitorizare strictă, pentru evitarea consecințelor imprevizibile. Interacțiunile de tip farmacocinetic sunt determinate de influențarea sistemelor de transport la nivelul intestinului, proceselor de metabolizare la primul pasaj intestinal și cel hepatic, cu modificarea parametrilor farmacocinetici, responsabili ulterior de modificarea efectelor farmacologice sau survenirea reacțiilor adverse. Grepfrutul prezintă interacțiuni cu semnificație clinică cu preparatele cardiovasculare (antihipertensive, antianginoase, antiaritmice), hipolipemiente, psihotrope (analgezice, antipsihotice, anxiolitice, antidepresive), antimicrobiene, antitumorale, imunodepresive.

Cuvinte-cheie: interacțiune farmacocinetică, interacțiune farmacodinamică, fitopreparat, absorbție, distribuție, metabolism, eliminare, citocromul P-450, P-glicoproteina

Summary

The interactions of grapefruit and drugs

The combination of drugs and grapefruit products requires strict caution and monitoring to avoid unpredictable consequences. Pharmacokinetic-type interactions are determined by influencing bowel transporter systems, metabolic processes at the first passage of the intestine and the liver, with changes in the pharmacokinetic parameters responsible subsequent to the change in pharmacological effects or the occurrence of adverse reactions. The interactions between grapefruit and cardiovascular drugs (antihypertensive, antianginal, antiarrhythmic), hypolipidemic, psychotropic (analgesic, antipsychotic, anxiolytic, antidepressant), antimicrobial, antitumoral and immunodepressive drugs are of clinical significance.

Keywords: pharmacokinetic interaction, pharmacodynamic interaction, herbal products, absorption, distribution, metabolism, elimination, cytochrom P-450, P-glicoprotein

Резюме

Взаимодействие грейпфрута и лекарств

Комбинация лекарств и продуктов грейпфрута требует строгой осторожности и мониторинга, чтобы избежать непредсказуемых последствий. Фармакокинетическое взаимодействие опосредуется воздействием на транспортные системы кишечника, метаболические процессы при первичном прохождении через кишечник и печень с изменением фармакокинетических параметров, ответственных за изменение фармакологических эффектов или возникновение побочных реакций. Грейпфрут проявляет взаимодействия клинического значения с сердечнососудистыми препаратами (антигипертензивные, антиангинальные, антиаритмические), гиполлипидемическими, психотропными (анальгетики, антипсихотики, анксиолитики, антидепрессанты), противомикробными, противоопухолевыми, иммунодепрессантами.

Ключевые слова: фармакокинетическое взаимодействие, фармакодинамическое взаимодействие, фитопрепарат, всасывание, распределение, метаболизм, выведение, цитохром P-450, P-гликопротеин

Introducere

În prezent, circa 85 de medicamente pot interacționa cu greșfrutul (*Citrus paradisi*), dintre care 43 pot fi responsabile de efecte adverse grave. În perioada 2008–2012, numărul de medicamente cu potențial înalt de interacțiune cu greșfrutul a crescut de la 17 la 43. Au fost descrise interacțiuni ale greșfrutului cu preparatele cardiovasculare (antihipertensive, antianginoase, antiaritmice), hipolipemiente, psihotrope

(analgezice, antipsihotice, anxiolitice, antidepresive), antimicrobiene, antitumorale, imunodepresive, cu influență asupra tractului urinar. În marea majoritate se pot constata reacții adverse grave, precum: torsadă de vârf, rabdomioliză, mielotoxicitate, depresie respiratorie, hemoragii gastrointestinale, nefrotoxicitate, hipotensiune arterială, sedare, halucinații etc. Această situație este rezultatul elucidării unor noi compuși chimici și mecanisme posibile (farmacocinetice, farmacodinamice) de interacțiune cu medicamentele prescrise [4].

Material și metode

Au fost efectuate cercetarea și analiza datelor bibliografice din ultimii ani (2014–2017), consacrate studiului de tip farmacocinetic și farmacodinamic al interacțiunilor dintre greșfrut și medicamente.

O largă varietate de compuși bioactivi din greșfrut au fost izolate și caracterizate. Flavonoizii constituie componentele bioactive cele mai abundente, iar în fructele de greșfrut s-au identificat patru tipuri de flavonoide (flavanone, flavone, flavonoli și antocianine). Alți componenți identificați includ: agliconi limonoizi, glicozide, furanocumarine (bergamotina, 6',7'-dihidroxibergamotina), acid ascorbic, acid folic, acid glutaric, carotenoide, pectină și potasiu [2, 3, 4, 12].

Interacțiuni farmacocinetice. Greșfrutul poate interfera cu P-glicoproteina și transportorii anionici organici, peptide ce funcționează ca pompe de eflux al medicamentelor din celulă. Spre deosebire de acțiunea asupra CYP 450, influența asupra sistemelor de transport sunt competitive și relativ de scurtă durată. S-a constatat că un șir de imunodepresive, inclusiv ciclosporina, tacrolimusul, sirolimusul și everolimusul, pot interacționa cu greșfrutul, având consecințe nedorite. La pacienții tratați cu aceste imunodepresive după transplant de organe, utilizarea concomitentă a greșfrutului poate fi responsabilă de respingerea transplantului, dezvoltarea efectelor toxice ale medicamentelor și infecțiilor. Astfel, nivelele subterapeutice de imunodepresive sunt responsabile de respingerea transplantului, iar cele superioare decât cele terapeutice pot duce la toxicitate sau infecție [1].

Sucul de greșfrut a demonstrat mai multe interacțiuni cu medicamente relevate prin diminuarea efectelor terapeutice sau creșterea efectelor secundare. Produsul scade metabolismul presistemic prin: a) inhibiția competitivă la nivel intestinal a izoenzimei CYP3A4; b) reducerea activității pompei de eflux P-glicoproteinei; c) inhibarea proteinei-2 de polirezistență (MRP2); d) diminuarea activității transportului de anioni organici (OATP). Sucul de greșfrut

conține cantități mari de flavonoide (naringină, naringenină) și furanocumarine (6',7'-dihydroxibergamotină, bergamotină). Ultimele sunt principalele substanțe chimice implicate în interacțiunile farmacocinetice. Compușii sucului manifestă efecte aditive sau sinergice, dar furanocumarinele sunt necesare pentru efectul inhibitor maxim. De asemenea, se estimează că și alte citrice (mandarine, portocale) sau diverse plante ce conțin furanocumarine pot prezenta interacțiuni farmacologice [5, 9].

Grepfrutul și produsele ce îl conțin, în funcție de cantitatea ingerată și durata consumului, prin inhibarea P-glicoproteinei vor influența semnificativ farmacocinetica medicamentelor, substraturile acestora, cu consecințe imprevizibile pentru pacient și rezultatul farmacoterapiei [1].

P-glicoproteina posedă o largă specificitate de substrat și nu există o suprapunere considerabilă cu substraturile și inhibitorii CYP3A cunoscute. Prin urmare, se crede că inhibarea acestei pompe de eflux mediată de suc de grepfrut ar putea crește expunerea la medicamente, substraturi duble P-glicoproteină/CYP3A [9, 10].

Majoritatea cercetărilor *in vitro* au raportat o inhibare a activității P-glicoproteinei de către suc de grepfrut, extractele și constituenții fructului. Sucul este un inhibitor puternic al P-glicoproteinei ce transportă colchicina, în funcție de conținutul de naringenină, dihydroxibergamotină, naringină. Este necesar de remarcat că dihydroxibergamotina diminuează activitatea P-glicoproteinei mai intens decât naringina și naringenina, care s-au dovedit a fi inhibitori slabi ai pompei de eflux. Un alt studiu a demonstrat că paradisina A, bergamotina, dihydroxibergamotina, bergaptenul și bergaptolul au crescut biodisponibilitatea de vinblastină prin scăderea activității P-glicoproteinei. [10].

Studii clinice au demonstrat că suc de grepfrut inhibă P-glicoproteina pe un timp scurt, fără a modifica nivelul ARNm. Sucul acestui fruct a crescut biodisponibilitatea ciclosporinei, substrat al P-glicoproteinei și CYP3A, datorită inhibiției mai importante a pompei de eflux. La administrarea ciclosporinei cu suc de portocale și cel de grepfrut, doar ultimul a mărit biodisponibilitatea imunodepresivului, chiar dacă ambele aveau același conținut de dihydroxibergamotină și diminueau la fel CYP 3A intestinal. Astfel, s-a concluzionat că creșterea biodisponibilității ciclosporinei este determinată de componenții din suc de grepfrut, care nu sunt prezenți în cel de portocale. În același timp, în unele studii s-a raportat că grepfrutul are un efect inhibitor minim asupra P-glicoproteinei, rezultat prin modificări nesemnificative ale biodisponibilității indinavirului și digoxinei,

substraturi ale P-glicoproteinei și CYP 3A [10].

Inhibarea P-glicoproteinei este un posibil mecanism prin care suc de grepfrut crește biodisponibilitatea orală, prin reducerea transportului de eflux intestinal și/sau hepatic. Recent în cercetări *in vitro* a fost observat că suc din acest fruct inhibă transportorul anionic organic, ce diminuează absorbția intestinală și scade biodisponibilitatea medicamentelor administrate pe cale orală [2, 3, 4, 14].

Sucul de grepfrut poate reduce de asemenea biodisponibilitatea unor medicamente (de exemplu, a fexofenadinei). Mecanismul ce stă la baza acestor interacțiuni constă în reducerea transportului medicamentului prin inhibarea polipeptidelor anionice organice transportoare (OATPs) de flavonoidele grepfrutului [8, 10].

Fexofenadina, talinololul și celiprololul sunt transportate de P-glicoproteină și transportorul anionilor organici (OATP). Sucul de grepfrut a scăzut biodisponibilitatea acestor medicamente, probabil datorită influenței preponderente asupra OATP decât asupra P-glicoproteinei intestinale. Cele mai multe medicamente transportate de P-glicoproteină sunt de asemenea metabolizate de CYP3A, prin aceasta făcând dificilă atribuirea cauzei majorării nivelului preparatului respectiv după ingerarea de suc. Mai mult decât atât, multe substraturi ale P-glicoproteinei nemetabolizabile (fexofenadina) sunt transportate de OATP [8, 10].

Mai multe investigații *in vitro* au raportat capacitatea furanocumarinelor din grepfrut de a inhiba reversibil și/sau ireversibil activitatea CYP. Astfel, s-a constatat că bergamotina inhiba mai multe izoenzime CYP, inclusiv CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5, iar paradisina și dihydroxibergamotina – pe cea a CYP1A2, CYP1B1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4. Activitatea de inhibare *in vitro* a activității CYP3A4 s-a dovedit a fi influențată în felul următor: paradisina > dihydroxibergamotina > bergamotina > bergaptol. Într-un alt studiu *in vitro* s-a demonstrat că oxidarea nifedipinei, mediată de CYP3A4, a fost inhibată mai intens de paradisina, dihydroxibergamotină și bergamotină. Cercetarea efectelor paradisinei A, dihydroxibergamontinei, bergamontinei și bergaptolului asupra activității CYP3A a dovedit că numai bergaptolul nu a inhibat semnificativ hidroxilarea testosteronului în concentrații de până la 20 pM [10].

Grepfrutul a fost găsit responsabil de multe interacțiuni medicamentoase semnificative clinic. Interacțiunile bine documentate dintre grepfrut și medicamente au fost atribuite mai multor mecanisme. Interferența cu enzimele citocromului P-450

intestinal și, în special, cu CYP 3A4 este considerată mecanismul principal responsabil de interacțiune. Derivații de furanocumarină (bermagotina, bergaptenul, bergaptolul și 6,7-dihidroxibergamotina) sunt compușii principali responsabili de interacțiunea cu CYP 3A4. Aceștia inhibă ireversibil CYP 3A4 din intestin, ceea ce necesită restaurarea *de novo* a izoenzimei la funcțiile normale. Acest efect al greșfrutului poate interesa activitatea unor medicamente metabolizate la primul pasaj de CYP 3A4, cu consecințe clinice semnificative [1].

Interacțiunile farmacocinetice s-au constatat nu numai între medicamente și greșfrut, ci și între produsele ce îl conțin, inclusiv băuturile de consum curent utilizate pe larg. În aceste cazuri are importanță cantitatea de suc sau băuturi ingerate și durata consumului, care prin inhibarea CYP 3A4 vor influența semnificativ farmacocinetica medicamentelor, cu consecințe imprevizibile pentru pacient și rezultatul farmacoterapiei [1].

Sucul de greșfrut poate modifica farmacocinetica medicamentelor administrate intern prin mecanisme diferite. Inactivarea ireversibilă a citocromului P450 intestinal (CYP 3A4) este produsă de o singură priză (200-300 ml) de suc de greșfrut sau prin segmente întregi de fructe proaspete. Ca urmare, este redusă metabolizarea presistemică și e crescută biodisponibilitatea orală de medicamente, ce se poate menține timp de 24 de ore după consumarea sucului. În cazul în care un medicament are biodisponibilitate orală scăzută datorită metabolismului presistemic de CYP3A4 sau de activitatea pompei de eflux P-glicoproteină, există un potențial înalt de a se produce toxicitate din cauza supradozării, astfel e necesară evitarea consumului concomitent al sucului de greșfrut pe întreaga perioadă de farmacoterapie cu aceste medicamente. Deși răspunsul este variabil între indivizi, consecințele sunt dificil de prezis, de aceea trebuie evitate combinațiile respective, pentru a preîntâmpina toxicitatea. Persoanele în vârstă prezintă un risc deosebit, deoarece folosesc mai multe medicamente prescrise de medic sau din lista OTC și deseori consumă suc de greșfrut [2, 3, 4, 14].

Spre deosebire de alți inhibitori cunoscuți ai CYP3A, consumul normal de suc de greșfrut inhibă CYP3A numai în enterocitele mucoasei intestinului subțire, pe când activitatea CYP3A hepatic rămâne neschimbată, aceasta fiind inhibată la utilizarea cantităților mari de suc [10].

Sucul de greșfrut conține numeroase componente flavonoidice structural diferite, multe dintre acestea se găsesc și în alte plante (unele cunoscute și utilizate ca plante medicinale) și fructe. Flavonoidul cel mai des întâlnit în acest suc este naringina,

considerată responsabilă de gustul amar al unor părți ale fructului. Concentrațiile de naringină variază pe o paletă foarte largă de valori în intervalul 100-800 mg/L, pentru produsele preparate în gospodărie și consumate imediat, și 200-500 mg/L în preparatele comerciale de suc de greșfrut. Alte flavonoide prezente în fruct și implicit în suc, mai ales sub formă de glicozide, includ narirutina, hesperidina, cvercetină, kaempferolul și apigenina [9].

Naringina și agliconul sau naringenina sunt cunoscute ca inhibitori competitivi ai CYP3A4, mediatori ai metabolizării medicamentelor în microzomii hepatice umani. Naringina este absentă din suc de portocale și, la un moment dat, s-a demonstrat că nu afectează farmacocinetica felodipinei sau a ciclosporinei. Naringenina, agliconul naringinei, este eliberată din glicozid prin scindarea enzimatică a componentei glucidice, eventual în intestinul subțire, iar ulterior aceasta este supusă conjugării cu acidul glucuronic. *In vitro*, naringenina este confirmată ca inhibitor al metabolismului medicamentelor mai activ decât naringina. În studiile *in vivo*, naringenina nu a fost evidențiată în plasmă; compusul excretat pe cale renală are concentrații reduse, comparativ cu doza de naringină administrată, în timp ce glucuronocjugatul naringeninei a avut concentrații mai mari în plasmă și în urină. Aceste variații ale distribuției și eliminării naringeninei au sugerat că efectul inhibitor al acestor flavonoizi prezenți în suc de greșfrut se manifestă la nivelul intestinului subțire. Cu toate acestea, naringina administrată sub formă de soluție apoasă sau de capsule, în concentrațiile în care este prezentă în suc de greșfrut, nu a afectat farmacocinetica dihidropiridinelor *in vivo* [9].

Cvercetină este un alt compus flavonoidic al sucului de greșfrut și acționează ca un potențial inhibitor al CYP3A4 *in vitro*. Nefiind un compus specific pentru suc de acest fruct, rolul lui în producerea interacțiunilor farmacocinetice aliment-medicament nu a fost aprofundat. Mai mult, *in vivo* cvercetină nu a afectat farmacocinetica nifedipinei [9].

Furanocumarinele bergamotina și, îndeosebi, 6',7'-dihidroxibergamotina, prezente în suc de greșfrut, pot inhiba formarea de 6-hidroxi-testosteron mediată de CYP3A4 în microzomii hepatice de șobolan. Studii ulterioare au confirmat că 6',7'-dihidroxibergamotina determină o scădere dependentă de doză a activității catalitice a CYP3A4 uman și a imunoactivității acestei enzime [7].

În condiții experimentale, suc de greșfrut a crescut aria de sub curbă concentrației, concentrațiile plasmatice ale diclofenacului, cu majorarea biodisponibilității relative și vitezei de absorbție, fapt ce vorbește despre interacțiuni farmacocinetice da-

torate scăderii efectului primului pasaj intestinal sau hepatic, inhibiției directe a izoenzimei CYP3A4 sau a P-glicoproteinei. În același timp, nu s-a modificat timpul de înjumătățire, ceea ce ne dovedește că nu există o interacțiune la nivelul eliminării între sucul de grepfrut și diclofenac [7, 9].

Sucul de grepfrut inhibă citocromul P-450 izoformele 1A2 și 3A4, responsabile de oxidarea unei game largi de medicamente utilizate în practica psihiatrică: anxiolitice, antidepresive, timoizoleptice, antipsihotice etc., cu un risc potențial de interacțiuni periculoase. În general, sucul acestui fruct este contraindicat pacienților care folosesc psihotrope, fiind necesară informarea acestora despre interacțiunea descrisă [13].

Furanocumarinele conțin trei inele și, cu excepția bergaptolului și bergaptenuului, un radical alifatic, care determină diferența dintre acestea și totodată influențează acțiunea lor inhibitorie asupra CYP3A. De asemenea, fragmentul ciclului furan are un rol important în generarea unui metabolit intermediar – un furanopoxid sau gama-ketoenal ce leagă ireversibil apoproteina CYP și reduce activitatea enzimatică [10].

Variabilitatea în concentrațiile de flavonoide și furanocumarine în sucul de grepfrut poate fi determinată de: tipul, originea și calitatea fructului folosit pentru suc; procesul de fabricație și condițiile de depozitare. S-a demonstrat că la expunerea sucului la lumina ultravioletă sau căldură au scăzut mai ales concentrațiile de bergamotină și dihidroxibergamotină față de cele de bergaptol, fapt ce a dovedit instabilitatea acestora la temperaturi ridicate. Astfel, sucul tratat cu unde ultraviolete și termic nu a interacționat cu nifedipina după administrarea la șobolani [10].

Păstrarea sucului de grepfrut la temperatura camerei timp de un an a determinat o diminuare mai evidentă a concentrației dihidroxibergamotinei și paradisinei C, pe când concentrația bergamotinei a rămas stabilă, iar cea a bergaptolului a crescut. Studiile privind inhibarea CYP3A reversibilă și cea ireversibilă au demonstrat o scădere cu timpul, în paralel cu descreșterea concentrațiilor dihidroxibergamotinei și paradisinei C, fapt ce a permis să se presupună că acestea sunt în principal responsabile pentru inhibarea CYP3A [10].

Studii clinice recente au demonstrat că furanocumarinele sunt elementele din sucul de grepfrut responsabile pentru medierea interacțiunilor medicamentoase *in vivo*. În aceste condiții, sucul neprelucrat a demonstrat o inhibare mai semnificativă a CYP 3A4. Totodată, nu s-au constatat influențe ale sucului de grepfrut asupra altor izoenzime ale

citocromului. Astfel, nu s-a depistat interacțiunea cu teofilina (substrat CYP1A2) sau warfarina (substrat CYP2C9). Trebuie menționat că sucul acestui fruct este unic printre inhibitorii CYP3A, deoarece, atunci când este consumat în cantități dietetice, se inhibă doar CYP3A intestinal. Sucul n-a avut niciun impact asupra farmacocineticii medicamentelor substraturi ale CYP3A administrate intravenos. Ingestia de suc determină o pierdere ireversibilă a proteinei CYP3A enterice, fără o scădere a CYP3A ARNm. Recuperarea activității CYP3A necesită sinteza *de novo* a enzimei, iar timpul de înjumătățire pentru acest proces este de aproximativ 23 de ore [10].

Unele studii *in vitro* au sugerat că sucul de grepfrut este capabil să inhibe P-glicoproteina, esterazele și sulfotransferazele, efecte care necesită a fi confirmate în cercetările clinice [10].

Esterazele sunt o clasă de enzime prezente în multe țesuturi ale corpului, inclusiv în cele de importanță pentru metabolismul medicamentelor, de exemplu, ficat și intestinul subțire. Aceste enzime sunt implicate în activarea unui șir de precursori de medicamente utilizate clinic. Hidroliza promedicamentelor ester, enalapril și lovastatină a fost redusă în prezența sucului de grepfrut. Un studiu ulterior a demonstrat că naringina, hesperidina, bergamotina, dihidroxibergamotina și bergaptenuul s-au dovedit inhibitori slabi ai esterazei. În studii clinice s-a cercetat influența sucului de grepfrut asupra farmacocineticii lovastatinei, demonstrându-se creșterea ASC, însă rolul esterazelor nu poate fi considerat dovedit, deoarece lovastatina este și un substrat al CYP 3A [10].

Sulfotransferazele sunt implicate în faza a II-a a metabolismului prin conjugarea endo- și xenobioticelelor. Izoenzimele acestora au o distribuție diferită în organism. Astfel, sulfotransferaza (SULT1A1) are o distribuție extinsă în țesuturi, îndeosebi în ficatul adult, iar SULT1A3 – în intestin și foarte puțin în ficat. Cercetările *in vitro* au arătat că sucul de grepfrut a inhibat activitatea SULT1A1 și SULT1A3 într-un mod dependent de concentrație. Astfel, sulfatarea ritodrinei de SULT1A1a fost redusă cu 50%, 90% și, respectiv, 100% în prezență de 1%, 5% și 10% suc, în timp ce gradul de inhibare a SULT1A3 fost diminuat cu 50% de concentrația de 10% suc. Rezultate similare au fost observate și la sulfatarea altor substraturi – p-nitrofenol (SULT1A1) și dopamină (SULT1A3), care arată că inhibarea lor nu a fost dependentă de substrat.

Printre componentele individuale ale sucului, cvercetină a fost cel mai puternic inhibitor al sulfatazelor, îndeosebi SULT1A1 și mai puțin SULT1A3. Efectele naringinei, naringeninei, bergamotinei și

dihidroxibergamotinei pe SULT1A1 și SULT1A3 au fost mai puțin pronunțate. Studii clinice nu s-au efectuat, dar cele experimentale ne sugerează ideea că izoforma predominant intestinală (SULT1A3) este relativ rezistentă la inhibarea de către sucul de grepfrut și că o interacțiune de acest gen clinic este puțin probabilă [10].

Medicamentele cele mai sensibile la interacțiuni farmacocinetice cu semnificație clinică sunt cele cu indice terapeutic mic și biodisponibilitate scăzută datorită modificărilor importante în primul pasaj hepatic. Cele mai vulnerabile populații sunt persoanele în vârstă, pacienții cirofici, subiecții cu polimorfisme genetice și care administrează alți inhibitori ai CYP3A4. Clasele majore de medicamente care au fost raportate că ar prezenta interacțiuni cu sucul de grepfrut sunt preparatele antialergice, antidiabeticile, antibioticele, antimalaricele, anxioliticele, blocantele canalelor de calciu, inhibitorii proteazei HIV, inhibitorii HMG-CoA reductazei, gradul de interacțiune farmacocinetică variind între compușii din aceeași grupă [7, 11].

Interacțiuni farmacodinamice. Cele mai importante interacțiuni ale produselor din grepfrut, menționate în literatura de specialitate, sunt cu blocantele canalelor de calciu (amlodipină, felodipină, manidipină, nicardipină, nifedipină, nimodipină, nisoldipină, nitrendipină, pranidipină etc.), blocantele receptorilor angiotensinei II (losartan), beta-blocantele (talinolol, acebutolol), unele medicamente antiaritmice (amiodaronă, chinidină, disopiramidă, propafenonă), preparatele antitumorale (vinblastină) și unele statine (atorvastatină, lovastatină, simvastatină) [5, 6].

Numeroase medicamente utilizate în prevenirea sau tratamentul cardiopatiei ischemice și al complicațiilor ei au fost observate sau sunt suspectate în a interacționa cu sucul de grepfrut. Astfel de interacțiuni pot crește riscul de rabdomioliză la utilizarea inhibitorilor hidroximetilglutaril-CoA reductazei (HMG-CoA): atorvastatină, lovastatină sau simvastatină. În acest caz, în calitate de preparate de alternativă sunt pravastatina, fluvastatina sau rosuvastatina [2, 3, 4, 6, 14].

Tratamentul hipertensiunii arteriale cu dihidropiridine – felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina sau nitrendipina – ar putea provoca o vasodilatație excesivă și hipotensiune arterială severă. Un agent de alternativă ar putea fi amlodipina. În angina pectorală, comsumarea sucului de grepfrut împreună cu verapamilul ar putea duce la tulburări de conducere atrioventriculare, iar cu clopidogrelul – la atenuarea activității antiplachetare [2, 3, 4, 6, 14].

Efectul terapeutic al losartanului, blocant al receptorilor angiotensinici, poate fi redus cu sucul

de grepfrut. Acest suc poate crește toxicitatea antiaritmicele, precum amiodaronă, chinidina, disopiramida sau propafenona, și a carvedilolului utilizat în tratamentul aritmiilor și al insuficienței cardiace congestive cronice. Sucul de grepfrut, la interacțiunea cu sildenafilul, tadalafilul sau vardenafilul, remedii utilizate pentru tratamentul disfuncției erectile, poate determina vasodilatație sistemică gravă, îndeosebi la asocierea cu un nitrat. Interacțiunea grepfrutului cu agentul antidiabetic repaglinida poate provoca hipoglicemie, iar la asocierea cu sibutramina, remediu anorexigen, poate induce hipertensiune arterială. Sucul de grepfrut asociat cu ergotamina folosită în migrenă poate provoca gangrenă sau accident vascular cerebral, iar la asocierea cu nimodipina poate determina hipotensiune arterială sistemică [2, 3, 4, 14].

Medicamentele cardiovasculare constituie mai mult de 50% din circa 40 sau mai multe preparate cunoscute până în prezent capabile de a interacționa cu grepfrut, iar lista este în creștere. Observarea accidentală a interacțiunilor farmacocinetice dintre etanol și blocantul dihidropiridinic al canalelor de calciu felodipina cu sucul de grepfrut, folosit ca o aromă pentru a masca gustul etanolului, descrisă de Bailey și coaut., a servit drept imbold pentru studierea interacțiunilor dintre plante și medicamente. Ulterior au fost descoperite alte blocante ale canalelor de calciu capabile să interacționeze cu grepfrutul, precum nifedipina, verapamilul, diltiazemul, nisoldipina, nimodipina, nitrendipina și amlodipina [2, 3, 4, 12].

S-au constatat un șir de interacțiuni între grepfrut și preparatele psihotrope (*vezi tabelul*). Astfel, folosirea analgezicelor opioide (fentanil, alfentanil, oxicodonă) și anestezicului general (ketamina) pe fundalul produselor din grepfrut crește riscul de inhibare a respirației. În acest caz, morfina și hidromorfona se pot utiliza ca preparate de alternativă. Concomitența sucului de grepfrut cu un alt opioid, dextrometorfan, utilizat preponderent ca antitusiv, poate fi responsabilă de dezvoltarea somnolenței și a halucinațiilor. Este necesar de remarcat că preparatul respectiv este un component frecvent al remediilor combinate utilizate în infecțiile respiratorii acute și care sunt eliberate în farmacii fără prescripție medicală [4].

Asocierea dintre produsele din grepfrut și anxioliticele triazolam și buspironă va conduce la dezvoltarea unui efect sedativ marcat. Oxazepamul și temazepamul vor constitui o alternativă a buspironii, iar alprazolamul și lorazepamul – a triazolamului. Utilizarea grepfrutului pe fundalul tratamentului cu neurolepticul pimozidă va fi res-

ponsabilă de incidența sporită a torsadelor de vârf. Haloperidolul, risperidona și olanzepina pot fi preparate de alternativă. Un risc înalt de torsade de vârf se poate constata la folosirea grepfrutului pe fundal de tratament cu eritromicină, halofantrină, chinină, rilpivirină și cu un șir de antitumorale (danatinib, crozotinib, nilotinib, pazopanib, sunitinib, vandatanib, venurafenib). O probabilitate mare de hipotensiune arterială și sincope există la folosirea grepfrutului în cazul tratamentului cu maraviroc. Grepfrutul la asocierea cu primachina, cu preparatele antidepressiv și antitumorale crește riscul de mielotoxicitate și nefrotoxicitate (vezi tabelul) [4].

Interacțiunea medicamentelor cu grepfrutul: biovalabilitatea, reacțiile adverse și preparatele de alternativă (după Bailey D.G. et al., 2013)

Preparatul	Biovalabilitatea orală inițială	Reacția adversă	Riscul presupus de interacțiune	Preparatele de alternativă
Hipolipemiente				
Atorvastatină	Joasă	Rabdomioloza	Înalt	Pravastatină, rosuvastatină, fluvastatină
Lovastatină	Foarte joasă	Rabdomioloza	Foarte înalt	Pravastatină, rosuvastatină, fluvastatină
Simvastatină	Foarte joasă	Rabdomioloza	Foarte înalt	Pravastatină, rosuvastatină, fluvastatină
Cardiovasculare				
Amiodaronă	Intermediară	Torsade de vârf	Înalt	Sotalol
Dronedaronă	Joasă	Torsade de vârf	Foarte înalt	Sotalol
Clopidogrel	Foarte joasă	Reducerea eficacității	Înalt	Acid acetilsalicilic
Apixaban	Intermediară	Sângerare gastrointestinală	Înalt	Warfarină
Rivaroxoban	Înaltă	Sângerare gastrointestinală	Intermediar	Warfarină
Nifedipină	Intermediară	Hipotensiune, edeme periferice	Intermediar	Amlodipină
Felodipină	Joasă	Hipotensiune, edeme periferice	Intermediar	Amlodipină
Chinidină	Înaltă	Torsade de vârf	Intermediar	
Eplerenonă	Intermediară	Hiperkaliemie, aritmii	Înalt	Spironolactonă
Psihotrope				
Alfentanil (oral)	Intermediară	Inhibarea respirației	Înalt	Morfină, hidromorfonă
Fentanil (oral)	Intermediară	Inhibarea respirației	Înalt	Morfină, hidromorfonă
Oxicodonă	Intermediară	Inhibarea respirației	Înalt	Morfina, hidromorfonă
Dextrometorfan	Foarte joasă	Halucinații, somnolență	Înalt	
Ketamină (oral)	Joasă	Inhibarea respirației	Foarte înalt	Morfină, hidromorfonă
Buspironă	Foarte joasă	Amețeli, sedare	Înalt	Oxazepam, temazepam

Triazolam	Intermediară	Sedare	Intermediar	Alprazolam, lorazepam
Pimozidă	Foarte joasă	Torsade de vârf	Înalt	Haloperidol, risperidonă, olanzapină
Antiinfecțioase				
Eritromicină	Intermediară	Torsade de vârf	Înalt	Claritromicină
Halofantrină	Joasă	Torsade de vârf	Foarte înalt	Doxiciclină
Maraviroc	Joasă	Hipotensiune posturală, sincope	Foarte înalt	Enfuvirtidă
Primachină	Intermediară	Mielotoxicitate	Înalt	Doxiciclină
Chinină	Intermediară	Torsade de vârf	Înalt	Doxiciclină
Rilpivirină	Necunoscută	Torsade de vârf	Înalt	Nevirapină
Imunodepresive				
Ciclosporină	Joasă	Nefrotoxicitate	Înalt	
Everolimus	Joasă	Mielotoxicitate, nefrotoxicitate	Înalt	
Sirolimus	Joasă	Mielotoxicitate, nefrotoxicitate	Înalt	
Tacrolimus	Joasă	Nefrotoxicitate	Înalt	
Antitumorale				
Crozotinib	Intermediară	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	
Dasatinib	Necunoscută	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	Imatinib
Erlotinib	Intermediară	Mielotoxicitate, nefrotoxicitate	Înalt	
Lapatinib	Incompletă	Nefrotoxicitate	Înalt	
Nilotinib	Intermediară	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	Imatinib
Pazopanib	Incompletă	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	Sorafenib
Sunitinib	Necunoscută	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	Sorafenib
Vandetanib	Necunoscută	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	
Venurafenib	Necunoscută	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	
Preparate cu influență asupra tractului urinar				
Darifenacină	Joasă	Retenție urinară, constipație	Intermediar	
Solifenacină	Înaltă	Torsade de vârf,	Intermediar	
Fesoterodină	Intermediară	Retenție urinară, constipație	Intermediar	
Silodosină	Intermediară	Hipotensiune posturală, amețeli	Intermediar	
Tamsulosină	Intermediară	Hipotensiune posturală, amețeli	Intermediar	

Grepfrutul poate determina nivele subterapeutice la asocierea cu imunodepresivele (ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus), care la pacienții cu transplant de organe va duce la ejecția transplantului. În anume situații se pot produce concentrații terapeutice mai mari, responsabile de toxicitate și infecții [1].

Sucul de grepfrut, la asocierea cu anxioliticele, antidepressiv, timoizolepticele, antipsihoticele

etc., are un risc potențial de interacțiuni periculoase, de aceea este contraindicat pacienților care folosesc psihotrope, iar aceștia trebuie informați despre interacțiunea respectivă [13].

În baza celor relatate, se poate concluziona că greșfrutul și sucul acestuia pot fi responsabile de numeroase interacțiuni cu medicamentele din diverse grupe farmacologice, cu modificarea farmacocineticii și farmacodinamiei, care frecvent se poate manifesta prin dezvoltarea reacțiilor adverse cu consecințe negative asupra sănătății pacienților.

Concluzii

Analiza datelor din literatura de specialitate demonstrează că utilizarea produselor din greșfrut necesită un studiu aprofundat și o informare amplă a pacienților, deoarece acest fruct conține o gamă foarte variată de compuși activi cu multiple efecte asupra proceselor de absorbție și metabolism al medicamentelor prin intermediul sistemelor de transportori și al izoenzimelor citocromului P-450. Influențarea acestor procese farmacocinetice cel mai frecvent va determina majorarea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor, cu amplificarea efectelor terapeutice și/sau dezvoltarea efectelor adverse și toxice.

Bibliografie

1. Auten A.A. et al. *Hidden sources of grapefruit in beverages: potential interactions with immunosuppressant medications*. In: Hosp. Pharm., 2013, Jun., nr. 48(6), p. 489-493.
2. Bailey D.G., Dresser G.K. *Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs*. In: Am. J. Cardiovasc. Drugs, 2004, nr. 4(5), p. 281-297.
3. Bailey D.G. *Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food–drug interaction*. In: Br. J. Clin. Pharmacol., 2010, nr. 70, p. 645-655.
4. Bailey D.G., Dresser G., Arnold J.M. *Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences?* In: CMAJ, 2013, Mar 5, nr. 185(4), p. 309-316.
5. Bushra R., Aslam N., Khan A.Y. *Food–Drug Interactions*. In: Oman Med. J., 2011, Mar, nr. 26(2), p. 77–83.
6. Choi J.H., Ko C.M. *Food and Drug Interactions*. In: J. Lifestyle Med., 2017, Jan., nr. 7(1), p. 1–9.
7. Cuciureanu M. et al. *Grapefruit juice – drug interactions: importance for pharmacotherapy*. In: Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi, 2010, Jul.-Sep., nr. 114(3), p. 885-891.
8. DeGorter M.K., et al. *Interaction of three regiospecific amino acid residues is required for OATP1B1 gain of OATP1B3 substrate specificity*. In: Mol. Pharm., 2012, Apr. 2, nr. 9(4), p. 986-995.
9. Diaconu C.H. et al. *Food–drug interactions: grapefruit juice*. In: Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi, 2011, Jan.-Mar., nr. 115(1), p. 245-250.
10. Hanley M.J. et al. *The effect of grapefruit juice on drug disposition*. In: Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 2011, Mar, nr. 7(3), p. 267-286.
11. Lilja J.J. et al. *Effects of clarithromycin and grapefruit juice on the pharmacokinetics of glibenclamide*. In: Br. J. Clin. Pharmacol., 2007, Jun, nr. 63(6), p. 732-740.
12. Owira P.M., Ojewole J.A. *The grapefruit: an old wine in a new glass? Metabolic and cardiovascular perspectives*. In: Cardiovasc. J. Afr., 2010, Sep.-Oct., nr. 21(5), p. 280-285.
13. Pawełczyk T., Kłoszewska I. *Grapefruit juice interactions with psychotropic drugs: advantages and potential risk*. In: Przegl. Lek., 2008, nr. 65(2), p. 92-95.
14. Uno T., Yasui-Furukori N. *Effect of grapefruit juice in relation to human: pharmacokinetic study*. In: Curr. Clin. Pharmacol., 2006, May, nr. 1(2), p. 157-161.
15. *Клиническая фармакология*. Под редакцией В.Г. Кукеса. М., 2009, 1056 с.
16. Кукес В.Г и др. *Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов*. В: Экспериментальная и клиническая фармакология, 2006, № 2, с. 75-79.
17. Сычев Д.А и др. *Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств с фруктовыми соками: клиническое значение*. В: Клиническая фармакология и фармакоэкономика, 2008, том 1, № 2, с. 57-61.

Corina Scutari, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-435, +373-68-687-788,
e-mail: corina.scutari@usmf.md

CZU: 615.33.03

CLINDAMICINA: ASPECTE DE UTILIZARE CLINICĂ

Vasile CAZACU^{1,2}, Georgel BACINSCHI²

¹Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Compania Farmaceutică Balkan Pharmaceuticals

Rezumat

Clindamicina, antibiotic semisintetic din grupa lincosamidelor, datorită mecanismului și spectrului specific de acțiune (flora anaerobă, facultativ anaerobă, grampozitivă aerobă și protozoare), în condițiile creșterii rezistenței la antibiotice, devine un preparat de primă intenție și de primă linie în tratamentul infecțiilor oaselor și articulațiilor, infecțiilor cavității bucale și odontogene, infecțiilor intraabdominale și pelviene, ale căilor respiratorii, maladiilor provocate de protozoare. Proprietățile farmacocinetice îi asigură preparatului eficacitate în maladiile respective și priorități de utilizare la anumite categorii de pacienți (gravide, copii, persoane cu alergie la alte antibiotice).

Cuvinte-cheie: clindamicină, mecanism și spectru de acțiune, oase, articulații, infecții, biodisponibilitate, volum de distribuție, metabolizare