

# A grapefruitlé szerepe a gyógyszer–élelmiszer interakciókban

Milkovich Réka

Ferdinánd Patika, Budapest

**N**apjainkban újra teret hódítanak a természetes anyagok, a gyógynövények, a fitoterápiás készítmények. Sokan fordulnak a szintetikus gyógyszerek felől a természetes anyagokhoz, mivel úgy gondolják, hogy azok kíméletesebb, mérsékelt hatással rendelkeznek, és korlátlanul alkalmazhatóak komolyabb mellékhatások nélkül. Ez nem teljesen igaz. A természetes anyagok is rendelkeznek mellékhatásokkal, és alkalmazásuk gyógyszeres terápia mellett vagy azt kiegészítve interakciók kialakulását eredményezheti.

Az elmúlt néhány év során megnőtt az érdeklődés a grapefruit (*Citrus paradisi* Mact., *Citrus grandis* L.) hatásával kapcsolatban, mivel számos gyógyszer farmakokinetikáját befolyásolja. Főként étrendi komponensként szerepel de léteznek grapefruitmag-kivonatot tartalmazó készítmények (pl. Citro csepp), melyeket étrend-kiegészítőkként alkalmaznak.

## Grapefruit alkalmazási lehetőségei, hatásai

Készítményeit antioxidáns hatásuk miatt alkalmazzák étrend-kiegészítőkként. Külsőleg a száj és az ajkak megbetegedéseinél (aphtha, herpes), a fogak, fogíny plakk-képződésénél, orrmelléküreg-gyulladásnál, acne ellen, a hajás fejbőr viszketésénél, kisebb égések-nél, horzsolásoknál, a bőr és köröm gombásodása, hüvelygyulladás esetén használható. Belsőleg felső légúti hurutok, gyomor-, bélfertőzések, gastritis, gyomor-, nyombélfekély, Candida-fertőzés, paraziták által okozott betegségek, allergia esetén alkalmazható.

## Grapefruitlé interakcióért felelős komponensei

A grapefruitlé interakciókért felelős komponenseinek a bioflavonoidokat tartják, a kaempferolt, a quercetint, de legfőképpen a naringint, illetve aglikonját, a naringenint. Ám valószínű, hogy a hatásért a grapefruitlé nem egy konkrét komponense, hanem vegyületeinek összessége felelős. A naringin jellegzetesen keserű ízt ad a grapefruitlének és nincs jelen a narancslében, így

ezen interakciók a grapefruitlére specifikusak és nem fordulnak elő más citrusfélékkel, illetve azok levével.

### GRAPEFRUIT (CITRUS PARADISI MACT.) EGYES TARTALMI ANYAGAI, VEGYÜLETEI

Grapefruitlé, gyümölcshús	Grapefruitmag	Gyümölcshéj
Furanocoumarinok (bergamotin)	Limonoidok (limonin, nomilin)	Limonen (keserű komponens),
Vitaminok (C- és B1-vitamin)	Flavonoid-glikozidok (apigenin, hesperetin, quercetin,	pinen, linalol
Flavonoid-glikozidok és flavonoidok (naringin, naringenin)	kaempferol, naringin)	Flavonoid-glikozidok (naringin, mint keserű komponens)

1. táblázat

## Feltételezett hatásmechanizmus

A grapefruitlé gyógyszerekkel történő interakciójáért a citokróm P-450 izoenzim rendszerre (CYP) gyakorolt hatása tehető felelőssé. A CYP rendszer fontos szerepet játszik az endogén vegyületek detoxikálásában és sok gyógyszer metabolizmusában. A rendszer metabolizmusban játszott szerepét tükrözi a P-450 izoenzim nagy koncentrációja a májban és a vékonybélben. Az izoenzim molekulásúlyban, katalitikus aktivitásban, indukálhatóságban, immunkémiai viselkedésben eltérnek egymástól, számuk és eloszlásuk szervi, nemi, faji eltéréseket mutat.

A grapefruitlé hatását feltehetően a preszisztémás metabolizmus gátlásán keresztül fejti ki, akadályozva a folyamatban szerepet játszó izoenzim, a CYP3A4 működését. Ezen enzim jelentős egyének közötti variabilitásából adódóan a grapefruitlé–gyógyszer interakció kimenetele változó, megjósolhatatlan, emiatt szükséges figyelmeztetni a beteget az esetleges kölcsönhatás kialakulásának lehetőségére. Grapefruitlé hatására a CYP3A4 által metabolizálódó gyógyszerek biohasznosíthatósága megnő, mely felveti annak lehetőségét, hogy csökkenthető az alkalmazott gyógyszer mennyisége, az alkalmazás gyakorisága és ez a

gyógyszerköltség csökkenését, illetve a beteg-compliance javulását vonhatja maga után. Azonban előfordulhat, hogy a megemelkedett koncentráció miatt a gyógyszer toxikussá válik.

A grapefruitlé hatását a citP450 enzimrendszer más tagjaira, így a CYP1A2-re és a CYP2A6-ra még kutatják.

### Jellegzetes grapefruitlé–gyógyszer interakciók

Számos tanulmány foglalkozik a grapefruitlé és a dihydropyridin típusú Ca-csatorna-gátló vegyületek közötti interakcióval, így a felodipin–grapefruitlé kölcsönhatással. A felodipin szisztémás biohasznosíthatósága kb. 15%-os, ami független az orális gyógyszerforma milyenségétől. A gyógyszer magas clearance-értékkel rendelkezik, ami megfelel a máj vérátáramlásának. Vizsgálatok igazolják, hogy grapefruitlé hatására növekszik a felodipin  $c_{max}$ -, illetve AUC-értéke. Az AUC-érték változása megfelel a felodipin szisztémás hozzáférhetősége növekedésének (15%-ról 45%-ra), nem okozva változást a felodipin  $t_{max}$  és eliminációs felezési idő értékeiben.

Az orálishan alkalmazott felodipin AUC-értékét leginkább a first-pass metabolizmus befolyásolja. Mivel a grapefruitlé valószínűleg ezen folyamatot gátolja, azoknál várható a legjelentősebb biohasznosíthatóság-beli növekedés grapefruitlé hatására, akiknél a vízzel bevett felodipin  $c_{max}$ - és AUC-értéke a legalacsonyabb volt. Az interakciós hatást csökkenti a grapefruitlé- és a gyógyszer-bevétel közötti idő növekedése.

Egy tanulmány arról számol be, hogy grapefruitlé hatására szelektíven csökken a CYP3A4 mennyisége a vékonybél epithelsejtjeiben, az enterocytákban. Nem tapasztalták a grapefruitlé detektálható hatását a máj CYP3A4 aktivitására.

Három feltételezett mechanizmus létezik, melyek felelősek lehetnek a grapefruitlének a felodipin plazmaszintjére gyakorolt hatásáért:

- csökkentett szisztémás clearance, mivel a felodipin clearance-ét elsősorban a máj vérátáramlása befolyásolja, ám valószínűtlen, hogy a grapefruitlé csökkentené a máj vérátáramlását;
- a felodipin gastrointestinalis felvétele fokozott, ám majdnem 100%-ban abszorbeálódik a gastrointestinalis traktusban;
- csökkent preszisztémás elimináció a bélfalban, illetve a májban végbemenő csökkent metabolizmusnak köszönhetően (ez tűnik a legvalószínűbb magyarázatnak az interakcióra).

Számos tanulmány szerint a grapefruitlé CYP3A4 gátlásának színtere nem a máj, hanem a bél, mivel:

- e gyógyszerek többségének first-pass metabolizmus már a vékonybélben végbemegy;
- a grapefruitlé nem befolyásolta a CYP3A4 szubsztátok clearance-ét, amikor azokat iv. alkalmazták;
- a grapefruitlé legfőbb hatása, hogy növeli a  $c_{max}$ -értéket orális gyógyszerek esetén anélkül, hogy az eliminációs felezési időt jelentős mértékben befolyásolná.

A grapefruitlé aktív komponenseit, illetve interakcióit kutató vizsgálatok során a felodipint vízzel, grapefruitlével és olyan vizes oldattal adták együtt, mely a dzsússzal azonos koncentrációban tartalmazott naringint. A naringin–víz kombináció sokkal kevesebb interakciót eredményezett felodipinnel.

A grapefruitlé hatását a különböző technológiával készült gyógyszerek esetén is vizsgálták. Nyújtott hatóanyag-leadású forma esetén szintén csökkent az anyavegyület first-pass metabolizmusát.

A legtöbb Ca-antagonista jól abszorbeálódik, first-pass metabolizmuson megy keresztül és a CYP3A4 által oxidálódik dehidro származékká. Ez alapján várható, hogy a grapefruitlé interakciót ad az osztályba tartozó más gyógyszerekkel is. Vizsgálták még a nifedipin, a nitrendipin, a nisoldipin és a grapefruitlé közötti kölcsönhatást. A grapefruitlé hatása ezen vegyületek biohasznosíthatóságára kisebb mértékű, összehasonlítva a felodipinnel. (A vizsgálatok során alkalmazott grapefruitlé fagyasztott koncentrátumokból állították elő a vizsgálatok kezdetén, melyek flavonoid-összetételét, így naringinkoncentrációját pontosan meghatározták.)

### Dihydropyridinekkel lejátszódó interakció klinikai fontossága

A felodipin antihypertensív hatása függ a gyógyszer plazmakoncentrációjától, illetve a kezelés előtti vérnyomástól. A felodipin  $c_{max}$ -értékének grapefruitlé hatására bekövetkező növekedése csökkentette a diasztolés vérnyomás értékét magas vérnyomás betegségben szenvedők esetén. A szívritmus növekedése és az akut vasodilatációs hatással összefüggő mellékhatások gyakorisága – fejfájás, arckipirulás, feledékenység – szintén jelentőssé vált. A nyugalmi állapotban mért vérnyomás szintén lecsökkent, illetve a szívfrekvencia növekedett, amikor a felodipint grapefruitlével alkalmazták, és nem változott, amikor azt vízzel adták be egészséges, normál vérnyomású önkénteseknek.

A felodipin értágító hatása kifejezett, jelentős a koncentrációra adott válasz. Növelve napi fenntartó dózisát hipertóniában szenvedőknél, megnövekedett a perifériás ödéma gyakorisága, ami a kezelés megszakítását eredményező leggyakoribb mellékhatás.

A nisoldipin, illetve a nitrendipin együttdása grapefruitlével egészséges önkéntesekben ezen komponensek plazmakoncentrációjának növekedését eredményezte, ám nem okozott változást a nyugalmi vérnyomásban. Összehasonlítva a kezelés előtti állapottal, a szívritmus enyhe növekedését tapasztalták.

További kutatások szükségesek az interakció klinikai következményeinek jobb megismerése érdekében. Ez azért fontos, mivel súlyos magas vérnyomás betegségben vagy stabil anginában szenvedők esetén ischaemiás komplikáció alakulhat ki dihydropyridinek hatására, mely myocardialis infarktushoz, illetve instabil angina kialakulásához vezethet.

### Interakció a grapefruitlé és más vegyületek között

Plazmakoncentráció-növekedést tapasztaltak grapefruitlé hatására számos más gyógyszer esetén is, így terfenadinnál, cyclosporinnál, midazolamnál, ethinylestradiolnál, melyek szintén a CYP3A4 izoenzimének, a CYP3A4-nek a segítségével metabolizálódnak.

A **terfenadin** második generációs, szelektív H<sub>1</sub>-receptor antagonist, mely kevesebb központi idegrendszeri mellékhatással rendelkezik, mint első generációs társai. A Pro-drug, így változatlan formában nem detektálható azon betegek vérében, akik a gyógyszert az ajánlott dózisban alkalmazzák, hacsak nincs májbetegségük vagy nem szednek más, CYP3A4-aktivitást gátló gyógyszert (ketoconazol, erythromycin). Ilyen esetekben az anyavegyület akkumulációja jöhet létre, mely cardiotoxikus faktorként szerepelhet. A grapefruitlé hatása a terfenadin farmakokinetikájára kifejezettebbnek bizonyult, amikor azokat egyszerre adták be, összehasonlítva azzal az esettel, amikor a grapefruitlét 2 órással eltéréssel alkalmazták. Ez gyors abszorpciójának tulajdonítható.

A grapefruitlé a **cyclosporin** vérkoncentrációját is növeli, mely vegyület mérföldköve a transzplantációt követő immunosuppresszív terápiának. A cyclosporin orális biohasznosíthatósága jelentős egyének közötti variabilitást mutat (5%-tól 90%-ig). Szűk az a terápiás tartománya, melynél az immunosuppresszív hatás minimális nephrotoxicitás mellett érvényesülhet. Ezen

kívül drága gyógyszer, így több kísérlet történt annak érdekében, hogy növeljék vérkoncentrációját – csökkentve napi dózisát – más gyógyszerekkel, így diltiazemmel, ketoconazzal, erythromycinnel történő együttdással. Ám az ezáltal kialakuló szisztémás mellékhatásokat is figyelembe kell venni. Ezért azon komponensek, melyek szisztémás (mellék)hatás nélkül gátolják a cyclosporin preszisztémás metabolizmusát, klinikai értékűek lehetnek. Ezáltal javulhat biohasznosíthatósága és csökkenhet a terápiás költség a dózisredukción keresztül.

A **midazolamnál**, mely egy rövid hatású benzodiazepin, grapefruitlé hatására szintén a biohasznosulás növekedését tapasztalták, míg a doksizín a disztribúciót és az eliminációt szignifikánsan nem befolyásolta. A biohasznosíthatóság növekedése akár 50%-os is lehet. Az interakció különös figyelmet érdemel olyan betegek esetén, akiknél egyéb kockázati tényezők is szerepelnek, így az előrehaladott életkor, májcirrhosis, illetve más, a CYP3A4-et gátló gyógyszerek alkalmazása, melyek szintén emelik a midazolam koncentrációját. Grapefruitlé hatására a **triazolam** – mely szintén rövid hatású benzodiazepin – plazmakoncentrációja is

#### A GRAPEFRUITLÉVEL INTERAKCIÓT ADÓ EGYES VEGYÜLETEK ÉS KÉSZÍTMÉNYEIK:

Ca-csatorna blokkolók	nimodipin	NIMOTOP® S filmtbl
	nifedipin	ADALAT GITS® filmtbl, CORDAFLEX® filmtbl
	amlodipin	NORVASC® tbl, NORMODIPINE® tbl
	verapamil	CHINOPAMIL® caps, ISOPTIN SR® filmtbl
	felodipin	LOGIMAX® filmtbl, PLENDIL® filmtbl, PRESID® filmtbl
	nitrendipin	BAYPRESS® tbl, UNIPRES® filmtbl
	nisoldipin	BAYMYCARD® filmtbl
Szisztémás antihisztaminok	terfenadin	TELDANE® tbl
Immunosuppresszív szerek	cyclosporin	SANDIMMUN NEORAL® ivóoldat, kapszula
Anxiolyticumok	diazepam	SEDUXEN® tbl, inj.
Altatók, nyugtatók	midazolam	DORMICUM® tbl, inj.
Hormonális szisztémás fogamzásgátlók	17- $\alpha$ - ethinylestradiol	CILEST® tbl DIANE® 35 drg GRACIAL® tbl MARVELON® tbl LOETTE® filmtbl stb.

1. táblázat



növekedett, ami felveti annak lehetőségét, hogy más benzodiazepinekkel is hasonló interakció alakul ki.

Számos vizsgálat foglalkozik az **ethinylestradiol (EE2)** és a grapefruitlé közötti interakcióval. Az ethinylestradiol az orális fogamzásgátlók legjelentősebb ösztrogén komponense. A grapefruitlé növeli az EE2 biohasznosíthatóságát, melynek változása klinikai problémákat idézhet elő. Az EE2 magas plazmaszintje összefüggésbe hozható a magas vérnyomással és az érrendszeri megbetegedésekkel. Érdekes, hogy a C-vitamin vetélkedik az EE2-vel a metabolizáció során, így a C-vitamin együttadása orális fogamzásgátlókkal az EE2 plazmakoncentrációjának növekedését okozza. Mivel a grapefruitlé szintén tartalmaz aszkorbinsavat, ez az interakció is szolgálhat a vizsgálatok magyarázataként.

### Összegzés

Napjainkban ismét középpontba kerülnek a természetes anyagok, gyógymódok, az egészséges életmód. Ezáltal válhatott jelentőse a grapefruit (*Citrus paradisi* Mact., *Citrus grandis* L.), melynek készítményeit általában kórokozó elleni hatásuk miatt alkalmazzák. A grapefruit, grapefruitlé fogyasztására általában reggel kerül sor, ami egybeesik a legtöbb gyógyszer alkalmazásának idejével. Másrészt egyre többet foglalkoznak gyógyszerek, gyógyszerek és természetes anyagok, gyógyszerek és élelmiszerek együttadása során bekövetkező interakciókkal, ezen belül is a metabolizmus során lejátszódó kölcsönhatásokkal. A citP450 enzimrendszert érintő tanulmányok mindegyike említést tesz a grapefruitról, és egyre több vizsgálat foglalkozik gyógynövények, bizonyos gyógyszerek metabolizmusát befolyásoló hatásával.

Grapefruitlé hatására a CYP3A4 által metabolizálódó gyógyszerek biohasznosíthatósága megnő, mely felveti annak lehetőségét, hogy csökkenthető az alkalmazott gyógyszer mennyisége, az alkalmazás gyakorisága, ami a gyógyszerköltség csökkenését és a beteg-compliance javulását vonhatja maga után. Előfordulhat az is, hogy a megemelkedett koncentráció miatt a gyógyszer toxikussá válik. A grapefruitlé aktív, nem toxikus komponenseinek felismerése, azonosítása gyógyszertechnológiai lehetőséget is rejt. Segédanyagként való alkalmazása olyan hatóanyagok esetén lehet előnyös, melyeknek jelentős a first-pass metabolizmusuk, így csupán iv. alkalmazva igazán aktívak, vagy olyan terápiásan hatékony komponen-

sek esetén, melyek meredek koncentráció-válasz görbével, szűk terápiás tartománnyal vagy toxikus metabolitokkal rendelkeznek (pl. cyclosporin).

Mindezek alapján fel kell hívni a beteg figyelmét az esetleg fogyasztott grapefruitlé, grapefruit hatásaira, különös tekintettel a Ca-csatorna-blokkoló – elsősorban felodipin – terápiában részesülő hypertóniás vagy anginás betegségben szenvedőkre, antihisztamin-kezelésben részesülőkre, benzodiazepint alkalmazó idős betegekre, gombaellenes szert és esetleg még benzodiazepint is alkalmazókra, nem is beszélve az orális fogamzásgátlót használókról. ♦

#### IRODALOM:

- Bailey et al: Grapefruit juice–felodipine interaction: mechanism, predictability and effect of naringin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 53:637-642, 1993
- Bailey et al: Grapefruit juice and drugs. How significant is the interaction? *Clin. Pharmacokinet.* 26:91-98, 1994
- Lown et al: Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J. Clin. Invest.* 99:2545-2553, 1997
- Edgar et al: Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics on felodipine and its potential clinical relevance. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 42:313-317, 1992
- Czuriga, Édes: A Ca-antagonisták helyzete az ezredfordulón. *Magyar Egészség Piac* 4:57-60, 2001
- Lundahl et al: Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 49:61-67, 1995
- Kupferschmidt et al: Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 58:20-28, 1995
- Ducharme et al: Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin. Pharmacol. Ther.* 57:485-491, 1995
- Bailey et al: Grapefruit juice–felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 40:135-140, 1995
- Edgar et al: Formulation dependent interaction between felodipine and grapefruit juice. *Clin. Pharmacol. Ther.* 47:181, 1990
- Bailey et al: Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 54:589-594, 1993
- Bailey et al: Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 337:268-269, 1991
- Benton et al: Grapefruit juice alters terfenadine pharmacokinetics, resulting in prolongation of repolarization on the electrocardiogram. *Clin. Pharmacol. Ther.* 59:383-388, 1996
- D'Arcy: Drug interactions with grapefruit juice. *Int. Pharmacy J.* 11:103, 1997
- Ducharme et al: Trough concentrations of cyclosporine in blood following administration with grapefruit juice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 36:457-459, 1993
- Weber et al: Can grapefruit juice influence ethinylestradiol bioavailability? *Contraception* 53:41-47, 1996
- Fuhr et al: Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 35:431-436, 1993
- Merkel et al: Grapefruit juice inhibits 7-hydroxylation of coumarin in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 46:175-177, 1994
- Tirillini: Grapefruit, the last decade acquisitions. *Fitoterapia* 71:S29-S37, 2000
- Sharamon, Baginski: A csodálatos grapefruitmag. 1997

