

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПИЩЕЙ: ВИДЫ И МЕХАНИЗМЫ

Е. Ю. Лемина, В. В. Чурюканов¹

Изложены виды и механизмы взаимодействия лекарственных веществ с компонентами пищи. Чаще отмечается фармакокинетический тип взаимодействия, когда компоненты пищи изменяют процессы всасывания из ЖКТ, биотрансформацию лекарственных веществ. Значительное количество таких взаимодействий является клинически значимым, что следует учитывать в рекомендациях по способам применения лекарственных средств.

Ключевые слова: компоненты пищи; лекарственные средства; механизмы взаимодействия; фармакокинетика; фармакодинамика.

Взаимодействие лекарственных средств — одна из важных, хорошо изученных проблем фармакотерапии. Сведений о взаимодействии лекарственных средств с пищей значительно меньше, что связано прежде всего со сложностью изучения этого процесса. Взаимодействие лекарственных средств с пищей предполагает, как и при взаимодействии лекарственных средств, изменение основного или побочного эффектов лекарственного средства (его усиление или ослабление) компонентами пищи. Кроме того, в рамках проблемы рассматриваются случаи, когда лекарственные средства изменяют пищевой статус пациента или когда под влиянием лекарственных средств меняется реакция на продукт питания.

Более подробно изучена ситуация, когда компоненты пищи изменяют эффект лекарственного средства при совместном или отделенном небольшим промежутком времени применении. Это взаимодействие обозначают как фармакологическое, т.к. оно происходит в организме пациента. Фармакологическое взаимодействие делят на фармакокинетическое и фармакодинамическое. При взаимодействии с пищей возможны оба типа, чаще встречается фармакокинетическое взаимодействие.

При фармакокинетическом взаимодействии под влиянием компонентов пищи изменяется фармакокинетика лекарственного средства: всасывание, распределение, метаболизм (биотрансформация) или выведение из организма. В результате изменяется концентрация вещества в органе-мишени и, соответственно, его эффект. Компоненты пищи могут изменять указанные фармакокинетические характеристики препаратов.

Фармакодинамика лекарственных средств включает механизмы, локализацию действия, фармакологические эффекты. Фармакодинамический тип взаимодействия отражает взаимодействие лекарств с пищей, основанное на особенностях их фармакодинамики.

Фармакокинетическое взаимодействие

В большинстве случаев фармакокинетического взаимодействия с пищей изменяется всасывание (абсорбция) и метаболизм (биотрансформация) лекарственных веществ.

Так, для ряда лекарственных средств скорость и полнота абсорбции из ЖКТ зависят от того, принято ли средство натощак или совместно с пищей (на “пустой” или “полный” желудок), независимо от качественного состава пищи. При этом возможно как замедление и/или уменьшение абсорбции, так и ее увеличение. Например, совместный прием с пищей приводит к снижению всасывания ряда антибиотиков (макролиды, азалиды, тетрациклины, рифампицин, циклосерин, хлорамфеникол, ампициллин), нестероидных противовоспалительных средств (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен), изо니아зида, каптоприла, индинавира. Замедляется всасывание сульфаниламидов, фуросемида, диклофенака, ацетаминофена, хинидина и других препаратов. Напротив, в подобной ситуации увеличивается всасывание нитрофуранов, пропранолола, некоторых противосудорожных и анксиолитических средств, противомаларийных средств, гризеофульвина. Некоторые лекарственные вещества лучше всасываются при приеме натощак, например, антигистаминные средства (фексофенадин, лоратадин, рупатадин, циметидин и др.), ингибитор АПФ каптоприл, слабительное средство бисакодил, а также антибиотики: полусинтетические пенициллины, тетрациклины, цефаклор.

В отдельных случаях важен качественный состав пищи. Так, продукты с большим содержанием пищевых волокон снижают всасывание и, соответственно, эффективность гипохолестеремических средств симвастатина, правастатина, флувастатина, эзетимиба. Молочные продукты, содержащие ионы кальция, могут образовывать в просвете ЖКТ комплексы с лекарственными веществами, из которых последние не всасываются, что приводит к снижению их биодоступности. Это относится, в частности, к антибиотикам группы тетрациклина, некоторым

¹ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2

бисфосфонатам, фторхинолонам. Всасывание фторхинолонов уменьшает и содержащийся в молочных продуктах казеин. Пища, содержащая большое количество жиров, стимулирует высвобождение желчи, что повышает всасывание высоколипофильных соединений. Богатая жирами пища также стимулирует выделение холецистокинина, который, замедляя моторику кишечника, удлиняет время нахождения в просвете кишечника лекарственных веществ и, как полагают, может увеличивать в связи с этим их всасывание из ЖКТ. На фоне пищи с большим содержанием жиров повышается всасывание теофиллина, между тем на фоне пищи с большим содержанием углеводов его всасывание уменьшается.

Абсорбция лекарственных веществ, являющихся слабыми органическими кислотами или слабыми органическими основаниями, может изменяться при совместном применении с продуктами, которые влияют на рН в желудке. Это обусловлено тем, что у слабых кислот и слабых оснований при изменении рН среды меняется степень ионизации. При повышении степени ионизации уменьшается липофильность вещества и, следовательно, способность всасываться посредством пассивной диффузии (основной механизм всасывания из ЖКТ). Напротив, при снижении степени ионизации липофильность и степень всасывания повышаются. Ионизация слабых кислот увеличивается при повышении рН и уменьшается — при снижении рН в желудке. Ионизация слабых оснований, напротив, понижается при повышении рН и увеличивается при его снижении. Это сказывается на их абсорбции и биодоступности. Так, при повышении рН в желудке, например, молоком повышается степень ионизации производных имидазола, их всасывание из желудка уменьшается. При снижении рН в желудке за счет увеличения секреции хлористоводородной кислоты (кофеином, томатами) повышается степень ионизации макролидов, полусинтетических пенициллинов и, соответственно, всасывание снижается.

Некоторые лекарственные вещества (обычно с невысокой липофильностью) могут всасываться из ЖКТ посредством активного транспорта. Этот процесс происходит с помощью специальных транспортных систем (белков-переносчиков), осуществляющих транспорт лекарственных средств в клетку. Характеризуется избирательностью, насыщенностью, затратой энергии. Важными переносчиками в клетках кишечника — энтероцитах — являются биологически активные соединения, получившие название ОАТР (organic anion transporting polypeptide). Эти транспортные полипептиды — трансмембранные переносчики эндогенных веществ (желчных кислот, гормонов), а также лекарственных веществ через апикальную мембрану в клетку. Компоненты пищи могут влиять на активность указанных пептидов, тем самым изменяя биодоступность препаратов. Так, установлено, что сок грейпфрута существенно уменьшает биодоступность ингибитора ренина алискирена, бета-адреноблокатора целипролола, антигистаминного средства фексофенадина, являющихся субстратами ОАТР.

После всасывания из ЖКТ многие лекарственные вещества в организме метаболизируются (подвергаются биотрансформации). Известно, что основным органом, в

котором происходит биотрансформация, является печень. Выделяют 2 вида биотрансформации: метаболическую трансформацию (I фаза) и конъюгацию (II фаза). Метаболическая трансформация — химические превращения веществ, главным образом, за счет окисления, реже — восстановления и гидролиза. Конъюгация — биосинтетический процесс присоединения к лекарственному веществу или его метаболитам различных химических группировок (метилование, ацелирование, глюкуронирование, присоединение глутатиона, сульфата и др.). Основная цель биотрансформации заключается в образовании менее токсичных и более гидрофильных соединений. Последние легче выводятся из организма почками. В ряде случаев в результате биотрансформации активность может повышаться, однако число таких примеров невелико.

Основными ферментами I фазы биотрансформации являются системы цитохрома P450 (монооксидазы CYP). Они катализируют различные типы окислительных реакций, которым подвергаются лекарственные средства. Известно несколько изоферментов CYP450, обладающих субстратной специфичностью (CYP3A, CYP2C, CYP2D, CYP1A2 и ряд других). Наибольшее количество субстратов у изофермента CYP3A4, участвующего в метаболизме более 50 % всех лекарственных веществ. Значительно меньше субстратов у других изоферментов CYP450. В процессах конъюгации основную роль играют различные трансферазы. В последние годы показано, что ферменты, аналогичные описанным выше, находятся не только в печени, но и в других клетках, в частности, в клетках кишечника, где может происходить биотрансформация лекарственных средств в процессе всасывания из ЖКТ еще до их поступления в печень.

Компоненты пищи могут влиять на активность ферментов биотрансформации как в печени, так и в энтероцитах, приводя к изменению биодоступности и фармакологической активности лекарственных веществ. Это влияние может быть ингибирующим, когда активность ферментов понижается, либо активирующим (индуцирующим), когда активность ферментов повышается. Чаще компоненты пищи угнетают активность указанных ферментов.

Наиболее подробно изучено влияние на биотрансформацию лекарственных веществ сока грейпфрута. Показано, что сок грейпфрута оказывает ингибирующее влияние на изофермент цитохрома P450 CYP3A4 в энтероцитах. Уменьшая активность изофермента, он снижает метаболизм многих лекарственных средств, всасывающихся из ЖКТ, приводя к клинически значимому увеличению их биодоступности и фармакологической активности. Результатом этого взаимодействия может стать повышение частоты и выраженности побочных эффектов, либо чрезмерное проявление терапевтического эффекта фармакологического вещества. Так, потребление сока грейпфрута пациентами, получающими блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, фелодипин, верапамил) приводит к выраженному снижению артериального давления. Усиление седативного и снотворного действия наблюдается при применении с соком грейпфрута бензодиазепинов (диазепам, мидазолам). У пациентов, приме-

няющих статины и грейпфрутовый сок, повышается вероятность возникновения такого серьезного побочного эффекта статинов, как миопатии, т.к. биодоступность статинов значительно повышается. У больных, получающих эритромицин, на фоне применения грейпфрутового сока увеличивается вероятность возникновения сердечных аритмий. Сок грейпфрута увеличивает концентрацию неизменной фракции в крови буспилона, хинидина, триазолама. К настоящему времени выполнено большое количество исследований, демонстрирующих ингибирующее влияние грейпфрутового сока на указанные ферменты как на пациентах и здоровых добровольцах, так и в опытах *in vitro*.

Изучение компонентов сока грейпфрута показало, что описанное влияние оказывают, главным образом, содержащиеся в нем фуранокумарины, биофлавоноиды, а также нарингин, нарингенин, бергаптен.

После обнаружения ингибирующих свойств сока грейпфрута на ферменты I фазы биотрансформации были изучены другие фруктовые и овощные соки. Оказалось, что апельсиновый сок, сок папайи, томатный сок также ингибируют CYP3A4, сок манго – ряд изоферментов цитохрома P450: CYP1A1, CYP1A2, CYP3A1, CYP3A4 CYP2C6, CYP3A4 CYP2E1. Мандариновый сок, напротив, активирует CYP3A4. Однако клиническое значение их влияния на метаболизм лекарств, являющихся субстратами изоферментов цитохрома P450, находится в стадии изучения.

Значительно меньше изучено влияние компонентов пищи на ферменты II фазы биотрансформации (конъюгацию). Существенную роль играют в этом процессе сульфотрансферазы. В опытах *in vitro* показано, что грейпфрутовый и апельсиновый соки, а также зеленый чай ингибируют некоторые подтипы сульфотрансферазы, в том числе находящиеся в энтероцитах (SULT1A1 и SULT1A2). Куркумин, содержащийся в корне куркумы и использующийся для окрашивания пищевых продуктов, повышает активность фермента уридиндифосфоглюкуронозилтрансферазы, которая участвует в присоединении к лекарственным веществам и их метаболитам глюкуроновой кислоты. Полагают, что указанные компоненты пищи могут изменять концентрацию в плазме лекарственных веществ. Практическая значимость полученных результатов изучается.

Компоненты пищи могут влиять на метаболизм лекарственного средства и в том случае, когда его химические превращения в организме осуществляются иными ферментами. Так, противоопухолевый препарат меркаптопурин метаболизируется ферментом ксантиноксидазой. Она в достаточном количестве содержится в коровьем молоке. Взаимодействие между ними приводит к снижению эффекта препарата.

Фармакодинамическое взаимодействие

Фармакодинамический тип взаимодействия лекарств с пищей основан на особенностях их фармадинамики. Примером является взаимодействие продуктов, содержащих значительное количество витамина К (брокколи, брюссельская и цветная капуста, спаржа, репа, редька, салат, зеленые помидоры, шпинат, ягоды — калина, ряби-

на), и антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, аценокумарол), приводящее к ослаблению противосвертывающего эффекта указанных препаратов. Непрямые антикоагулянты ингибируют в печени фермент редуктазу, которая переводит эпоксидную форму витамина К1 в гидрохиноновую, что, в свою очередь, нарушает синтез ряда факторов свертывания крови (II, VII, IX, X). Таким образом, в печени угнетается зависимый от витамина К синтез факторов свертывания. Упомянутые продукты повышают запасы витамина К и тем самым уменьшают антикоагулянтное действие варфарина, аценокумарола и других не прямых антикоагулянтов.

Овощи и фрукты, богатые калием (картофель “в мундире”, баклажаны, капуста, горох, фасоль, сельдерей, редька, свекла, укроп, шпинат, петрушка, щавель, бананы, ананасы, абрикосы, инжир, персики, черная смородина, сухофрукты), при сочетании с ингибиторами АПФ, антагонистами ангиотензиновых и альдостероновых рецепторов могут привести к возникновению гиперкалиемии, т.к. указанные препараты повышают уровень калия в крови. При сочетании продуктов с высоким содержанием кальция (молочные продукты, прежде всего, сыры, творог) с тиазидными диуретиками, задерживающими кальций в организме, возможно возникновение гиперкальциемии. Продукты, богатые натрием хлоридом — соленья, соленая рыба, соленая икра рыб, рыбные и мясные консервы, колбасы, ветчина, окорок и т.п. — могут привести к ослаблению эффекта гипотензивных средств с разными механизмами действия (диуретиков, нейротропных, миотропных средств, препаратов, угнетающих ренин-ангиотензиновую систему). Напитки, содержащие кофеин, могут усилить действие теofilлина, в том числе нежелательное влияние на сердце в виде аритмии и/или тахикардии и стимулирующее влияние на ЦНС (оба вещества являются производными ксантина, возможна суммация их эффектов). Примером фармакодинамического взаимодействия может служить также синергизм изониазида и продуктов, содержащих олеановую кислоту (картофель). Последняя содержится в оливковом масле, чесноке и оказывает противомикробное действие в отношении микобактерий туберкулеза. При сочетании с изониазидом противомикробный эффект усиливается.

Таким образом, компоненты пищи могут различным образом изменять фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств.

В свою очередь лекарственные вещества могут оказывать влияние на *пищевой статус пациента*. Речь, прежде всего, идет о том, что лекарственные препараты изменяют аппетит, вкусовые ощущения, функции ЖКТ, что может приводить к изменению пищевого поведения. Так, представители многих фармакологических групп в качестве побочного действия вызывают тошноту и рвоту, на фоне подобных средств, как правило, вторично снижается аппетит и потребление пищи больными. Наиболее выражен указанный побочный эффект у противоопухолевых средств. Нарушение вкусовых ощущений под действием лекарственных средств также может заметно изменить пищевое поведение больного. Изменения вкуса — нежелательный эффект большого количества лекарственных средств. Он характерен для представителей разных

фармакологических групп: противомикробных средств метронидазола, ампициллина, амфотерицина В, противодиабетического препарата глипизида, противоэпилептического препарата фенитоина, блокаторов кальциевых каналов нифедипина, дилтиазема, ингибитора АПФ каптоприла и др. Обычно из-за изменения вкусовых ощущений потребление пищи больными уменьшается. С другой стороны, на фоне применения некоторых лекарственных средств потребление пищи может увеличиваться в связи с тем, что они повышают аппетит. В этом случае обычно увеличивается масса тела. Таким действием обладают многие антипсихотические и антидепрессивные средства. Лекарственные вещества могут влиять на всасывание пищи из ЖКТ, изменяя моторику, секрецию, значения pH.

В ряде случаев нарушение всасывания отдельных компонентов пищи под влиянием лекарственных средств расценивается как терапевтически целесообразное. Так, при ожирении назначают орлистат, который ингибирует в кишечнике фермент липазу, необходимую для всасывания пищевых жиров. В результате всасывание жиров уменьшается, что вносит вклад в лечение указанной патологии. При лечении сахарного диабета назначают акарбозу, затрудняющую всасывание углеводов из кишечника. Принцип действия акарбозы заключается в ингибировании кишечного фермента α -глюкозидазы, что снижает всасывание большинства пищевых углеводов из ЖКТ.

Под влиянием лекарственного средства может изменяться реакция организма на пищевые продукты. Известным примером является так называемый “эффект сыра” (cheese-effect). Некоторые сорта сыра и ряд других продуктов (соевый соус, копченые колбасы, бананы, авокадо, пиво, некоторые вина) содержат большое количество тирамина. В организме тирамин способствует выбросу из адренергических терминалей медиатора норадреналина. В обычных условиях это не приводит к повышению артериального давления, так как тирамин и норадреналин инактивируются в организме ферментом моноаминоксидазой (MAO). На фоне антидепрессантов из группы необратимых ингибиторов MAO (ниаламид) выделяющийся норадреналин не метаболизируется, накапливается и может вызвать повышение артериального давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени в научной литературе имеется значительное количество сведений о возможном взаимодействии лекарственных средств с компонентами пищи. В целом ряде случаев взаимодействия клинически значимы. При этом результаты их обычно нежелательны: нарушение процессов всасывания, изменение биотрансформации и др., что влечет уменьшение терапевтического действия или усиление побочных эффектов лекарственных веществ. Вероятность нецелесообразного взаимодействия можно предупредить, следуя указаниям о способах применения лекарственного средства и ориентируясь на предостережения, содержащиеся в описаниях препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. А. Пальцев, В. Г. Кулес, В. П. Фисенко (ред.), *Молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных средств*, АстраФармСервис, Москва (2004).
2. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2013).
3. A. de Boer, F. van Hunsel, A. Bast, *Regulatory Toxicol. Pharmacol.*, **73**, 859 – 865 (2015).
4. J. I. Boullata, V. T. Armenti (eds.), *Handbook of drug-nutrient interactions*, Humana New York (2010).
5. J. I. Boullata, M. L. Hudson, *Acad. Nutr. Diet.*, **112**(4), 506 – 517 (2012).
6. R. Bushra, N. Aslam, A. Y. Khan, *Oman Med. J.*, **26**(2), 77 – 83 (2011).
7. F. Ge, F. Zeng, S. Lui, et al., *J. Med. Microbiol.*, **59**(Pt 5), 567 – 572 (2010).
8. D. Genser, *Ann. Nutr. Metab.*, **52**(1), 29 – 32 (2008).
9. S. Otlés, A. Senturk, *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.*, **13**(1), 89 – 102 (2014).
10. M. Pirmohamed, *Br. Med. J.*, **346**, [http:// dx.doi.org / 10.1136 / bmj.fl](http://dx.doi.org/10.1136/bmj.fl). (2013).
11. M. P. Vagiero, M. Sanchez, R. S. Jimenez, et al., *Nutr. Hosp.*, **25**(2), 193 – 206 (2010).
12. C. Won, N. H. Oberlies, M. F. Paine, *Pharmacology and Therapeutics*, **136**, 186 – 201 (2012).

Поступила 26.10.16

FOOD – DRUG INTERACTIONS: TYPES AND MECHANISMS

E. Yu. Lemina and V. V. Churyukanov

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

Types and mechanisms of drug – food interactions are described. The most frequently encountered interaction is of the pharmacokinetic type, by which food components change the absorption of drugs from the gastrointestinal tract and affect the biotransformation of drugs. The majority of such interactions is of clinical significance and must be taken into account in recommendations concerning methods of drug administration.

Keywords: food components; drugs; food – drug interaction; mechanisms; pharmacokinetics; pharmacodynamics.