

MEDICAMENTELE ȘI SUCURILE: INTERACȚIUNI ȘI CONSECINȚE

Rezumat

Utilizarea concomitentă a suplimentelor alimentare, inclusiv a sucurilor din fructe și din legume, cu medicamentele este tot mai frecventă. Evidențierea întâmplătoare a unor cazuri de interacțiuni cu unele consecințe nedorite a determinat necesitatea studiului fenomenelor apărute la administrarea concomitentă a sucurilor și a medicamentelor. Elucidarea componentelor activi ai sucurilor și cercetările experimentale au determinat importanța stabilirii relevanței clinice a acestor interacțiuni. Particularitățile interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice sunt importante în vederea elaborării unor recomandări practice și utile referitor la posibilitățile asocierii medicamentelor și a sucurilor pentru realizarea unei farmacoterapii raționale și inofensive. Sistematizarea unor astfel de date va prezenta interes pentru specialiștii în domeniu și pentru medicii-practicieni.

Cuvinte-cheie: medicamente, sucuri din fructe și din legume, interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice

Summary

Drugs and juices: interactions and consequences

The concomitant use of dietary supplements, including fruit and vegetable juices, with medicines is becoming more common. The accidental highlighting of some cases of interactions with undesirable consequences determined the necessity of studying the phenomena in the concomitant administration of juices and medicines. The elucidation of the active components of the juices and the experimental research have determined the importance of establishing the clinical relevance of these interactions. The particularities of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions are important in order to develop practical and useful recommendations regarding the possibilities of combining drugs and juices for rational and harmless pharmacotherapy. Systematizing such data will be of interest to practitioners and practitioners.

Keywords: drugs, fruit and vegetable juices, pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions

Резюме

Лекарства и соки: взаимодействия и последствия

Одновременный прием пищевых добавок, в том числе фруктовых и овощных соков, с лекарственными средствами становится все более распространенным явлением. Случайное выделение некоторых случаев нежелательного взаимодействия обусловило необходимость изучения явлений, возникающих при одновременном приеме лекарств и соков. Выявление активных компонентов соков и экспериментальные исследования определили важность установления клинической значимости этих взаимодействий. Особенности фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий важны

для разработки практических и полезных рекомендаций относительно возможностей сочетания лекарств и соков для рациональной и безопасной фармакотерапии. Систематизация таких данных будет полезна для специалистов и практических врачей.

Ключевые слова: лекарства, фруктовые и овощные соки, фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия

Introducere

Obiceiurile alimentare sunt un factor care influențează sănătatea, precum și bolile umane. Modificarea consumului de alimente specifice și/sau al componentelor lor bioactive pare a fi o strategie prudentă, neinvazivă și rentabilă pentru prevenirea anumitor boli la persoanele care par a fi "sănătoase". O problemă potențială poate să apară atunci când pacienții, de rând cu medicamentele, consumă în mod obișnuit și anumite fructe, legume sau sucurile acestora, deoarece un procent mare din populație folosește sistematic cel puțin un preparat medicamentos. Din aceste considerente, medicii, farmaciștii, asistentele medicale și dieteticienii trebuie să fie conștienți de interacțiunile importante dintre medicamente și alimente pentru a optimiza eficacitatea terapeutică a remediilor prescrise și a celor fără prescripție medicală.

Este necesar de reținut faptul că există un risc crescut de reacții adverse asociate cu interacțiunile medicament – nutrient pentru pacienții vârstnici, pacienții cu cancer și/sau malnutriție, cu disfuncții ale tractului gastrointestinal, sindromul imunodeficienței dobândite, boli cronice care necesită utilizarea mai multor medicamente. Această abordare trebuie să fie sistematică pentru: a evalua influența stării nutriționale, a alimentelor sau a nutrienților specifici asupra farmacocineticii și farmacodinamicii medicamentelor; a estima influența unui medicament asupra stării nutriționale generale sau asupra stării unui anumit nutrient.

Este necesar să conștientizăm că trăim într-o epocă cu stiluri de viață foarte variate, în care unii oameni sunt vegetarieni, alții utilizează doze mari de flavonoide sau antioxidanți ca suplimente, unii consumă cantități mari de apă îmbuteliată în sticle de plastic sau folosesc dezinfectanți clorurați. În țările industrializate, fructele și legumele sunt supuse unor procese de prelucrare (refrigerare, acidificare,

fermentare și prelucrare termică, de înaltă presiune, chimică sau fizică) ce ar putea avea un anumit efect asupra compusului bioactiv. Toți acești factori ar putea avea un impact asupra metabolismului sau asupra transportului de medicamente, cu modificarea răspunsurilor farmacologice. Deoarece cunoștințele privind riscul potențial de interacțiune nutrient – medicament sunt încă limitate, trebuie intensificate eforturile de elucidare a riscului potențial al acestei interacțiuni pentru a preveni consecințele clinice nedorite și nocive [11].

Interacțiunea medicamentelor cu sucurile, consumate pentru beneficiile lor pentru sănătate, constituie o problemă practică interesantă. În conformitate cu standardele comune de acreditare a spitalelor, spitalul ar trebui să ofere informații despre medicamentele asociate cu anumite interacțiuni alimentare și să enumere alimentele care sunt contraindicate, în funcție de nevoile de îngrijire ale pacientului. De asemenea, interacțiunile real-potențiale dintre alimente și medicamente ar trebui verificate în timpul examinării pacientului, cu modificarea prescrierilor medicale în caz de necesitate [4].

Scopul studiului realizat a fost evidențierea particularităților interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice la asocierea medicamentelor și a sucurilor în vederea realizării unei farmacoterapii raționale și inofensive.

Rezultate și discuții

O metaanaliză a studiilor clinice randomizate pe pacienți și, preponderent, pe voluntari sănătoși a arătat o relevanță clinică potențială sau reală a 22 de combinații de medicamente cu sucuri (*tabelul 1*). Potențialele interacțiuni benefice *suc – medicament* includ: suc de portocale – fumarat feros, suc de lămâie – ^{99m}Tc -tetrofosmină, suc de rodie – fier intravenos în timpul hemodializei, suc de afine – triplă terapie antihelicobacter, suc de afine – etanercept, suc de lime (lămâie verde) – antimalarice, chimioterapie – suc de iarbă de grâu. Potențialele interacțiuni cu efecte adverse sunt scăderea biodisponibilității medicamentelor (suc de mere – fexofenadină, atenolol, aliskiren; suc de portocale – aliskiren, atenolol, celiprolol, montelukast, fluorochinolone, alendronat; suc de pomelo – sildenafil; suc de struguri – ciclosporină) și creșterea biodisponibilității preparatelor (suc de portocale de Sevilla – felodipină, suc de pomelo – ciclosporină, suc de portocale – antiacide ce conțin aluminiu) (*tabelul 2*). Spre deosebire de sucul de grepfrut, consumul căruia împreună cu unele medicamente poate avea consecințe fatale, alte sucuri de fructe nu au demonstrat interacțiuni adverse severe cu medicamentele. Dintre prepara-

tele cu diapazon terapeutic mic, a fost confirmat că numai ciclosporina are interacțiuni medicamentoase cu anumite sucuri de fructe (sucul de pomelo a crescut moderat, iar sucul de struguri a scăzut moderat biodisponibilitatea ciclosporinei) [4].

Tabelul 1

Interacțiuni semnificative între medicamente și sucuri [4]

<i>Sucul de fructe</i>	<i>Medicamentele-substraturi</i>	<i>Mecanismele</i>
Suc de mere	Fexofenadină, aliskiren, atenolol	(↓) semnificativ biodisponibilitatea medicamentelor și potențial (↓) eficacitatea
Suc de portocale	Fexofenadină, aliskiren, atenolol, celiprolol, montelukast, alendronat, clofazimină	(↓) semnificativ biodisponibilitatea medicamentelor și potențial (↓) eficacitatea
	Fluorochinolone	(↓) semnificativ biodisponibilitatea medicamentului, (↑) riscul de eșecuri terapeutice și de rezistență bacteriană
	Fumarat feros	(↑) substanțial absorbția de fier și eficacitatea antianemică
	Antiacide cu aluminiu	Absorbția de aluminiu îmbunătățită (↑) și toxicitatea crescută a aluminiului (↑)
Suc de portocale din Sevilla	Felodipină	(↑) semnificativ ASC a felodipinei și (↓) raportul ASC dihidrofelodipină – felodipină (indice al activității CYP3A4)
Suc de pomelo	Ciclosporină	(↑) semnificativ ASC și Cmax, (↑) riscul de concentrații supratherapeutice de ciclosporină
	Sildenafil	(↓) semnificativ biodisponibilitatea și (↓) eficacitatea
Suc de struguri	Ciclosporină	(↓) semnificativ biodisponibilitatea și (↑) riscul de concentrații subterapeutice de ciclosporină
	Fenacetină	(↓) marcat ASC și Cmax și întârzie în timp concentrația maximă
Suc de lămâie	^{99m}Tc -tetrofosmină	(↑) excreția hepatică și (↑) calitatea imaginii SPECT miocardice
	Antimalarice (artemeter, camochină)	(↑) eficiența antimalaricelor
Suc de rodie	Fier intravenos în hemodializă	(↓) stresul oxidativ și inflamația indusă de fierul intravenos
Suc de merișoare	Medicație triplă antihelicobacter	(↑) rata de eradicare a <i>Helicobacter pylori</i> la femei
Suc de afine	Etanercept	(↑) semnificativ eficacitatea și (↓) efectele secundare ale etanerceptului
Suc de iarbă de grâu	Chimioterapie (fluorouracil, adriamicină, citoxan)	(↓) semnificativ efectele secundare ale chimioterapiei

Tabelul 2

Mecanismele interacțiunilor farmacocinetice dintre sucuri și medicamente [4]

Mecanismele	Sucul de fructe	Medicamentele-substraturi
Modularea enzimelor metabolice		
Inhibarea CYP3A4	Suc de grepfrut	Substraturile CYP3A4
	Suc de pomelo	Ciclosporină
	Suc de portocale din Sevilla	Felodipină
Activarea CYP3A	Suc de struguri	Ciclosporina
Activarea/desaturarea CYP1A2	Suc de struguri	Fenacetina
Modularea transportorilor		
Inhibarea OATP2B1	Suc de mere	Fexofenadină, aliskiren
	Suc de portocale	Aliskiren, montelukast, celiprolol
Inhibarea OATP1A2	Suc de grepfrut	Aliskiren
Inhibarea PMAT	Suc de mere	Atenolol
	Suc de portocale	Atenolol
Inhibarea P-gp	Suc de grepfrut	Substraturile P-gp
	Suc de pomelo	Ciclosporină
Interacțiuni fizico-chimică		
Formarea chelaților	Suc de portocale	Fluorochinolone
Formarea complexelor ușor absorbabile de aluminiu-citrat	Suc de portocale	Antiacide ce conțin aluminiu
Formarea complexului solubil de chelat de fier – vitamina C	Suc de portocale	Fumarat feros
Formarea unui complex insolubil între medicament și unele componente ale sucului, la nivelul tractului gastrointestinal	Suc de struguri	Ciclosporina
	Suc de pomelo	Sildenafil
Modificarea pH-ului	Suc de portocale	Celiprolol

Polipeptidele care transportă anionii organici (OATP) se găsesc în peretele intestinal (asigură absorbția medicamentelor în circulație), în hepatocite (facilitează absorbția medicamentelor în hepatocite, cu metabolizare ulterioară), cord, rinichi și creier. Sucurile de grepfrut, portocale, măr și de alte fructe inhibă diverse OATP datorită conținutului de naringină, hesperidină, florizină, floretină și quercetină, care sunt prezente într-o concentrație mai mare în sucurile de fructe comerciale decât în cele din fructe proaspete. Posibil, sucul de fructe proaspete sau de casă inhibă mai puțin absorbția medicamentelor decât cel comercial. Printre substraturile OATP a căror absorbție este diminuată se numără: preparatele antialergice (fexofenadină, montelukast), fluorochinolonele (ciprofloxacină), inhibitorii reninei (aliskiren), beta-adrenoblocantele (atenolol, celiprolol, talino-

lol). Concomitent, nu este influențată absorbția fluorchinolonele (levofloxacină), antidiabeticelor orale (gliburidă, repaglinidă), beta-adrenoblocantelor (acebutolol), preparatelor hormonilor tiroidieni (levotiroxină) și statinelor (pitavastatină, pravastatină). Aceasta se datorează faptului că OATP nu joacă un rol important în absorbția medicamentelor enumerate sau din cauza că inhibarea anumitor OATP poate reduce absorbția medicamentelor în hepatocite, diminuând astfel metabolismul acestora și compensând absorbția gastrointestinală redusă. Măsura în care sucul de fructe interferează cu absorbția medicamentului depinde de faptul dacă medicamentul este sau nu este un substrat al OATP și de concentrația sucului de fructe, de cantitatea de suc consumată și de sincronizarea aportului acestuia în raport cu medicamentul. Capacitatea sucului de fructe de a inhiba OATP, respectiv gradul de compromitere a absorbției medicamentului, vor depinde de speciile de fructe, originea fructului, anotimpul recoltei, maturitatea fructelor la momentul extragerii sucului, condițiile de fabricație și păstrare [2].

Sucul de portocale (*Citrus sinensis*), prin componenții săi heptametoxiflavona, tangeretina și nobiletina, a demonstrat un efect inhibitor asupra pompei de eflux P-glicoproteinei (P-gp) intestinale, cu creșterea ariei de sub curba concentrației plasmatice (ASC) a pravastatinei. Studiile in vitro au raportat că sucul de portocale, datorită naringinei, inhibă activitatea polipeptidelor OATP, cu diminuarea absorbției glibenclamidei, digoxinei, fexofenadinei, atenololului, celiprololului, ciprofloxacinei și levofloxacinei [2, 5, 11].

Sucul din portocale de Sevilla (240 ml) a determinat o creștere a ASC a felodipinei, posibil datorită inactivării CYP3A4 intestinal sub acțiunea bergamotinei și 6',7'-dihidroxibergamotinei – flavonoide prezente în concentrații mari în portocalele respective [2, 5, 11].

Sucul de portocale ar putea reduce C_{max}, ASC și efectul inhibitorului reninei aliskiren cu, respectiv, 80%, 62% și 87%, probabil prin inhibarea influxului preparatului mediat de OATP2B1 în intestinul subțire. Din aceste considerente, se recomandă evitarea consumului concomitent de aliskiren cu sucul de portocale [4].

Sucul de portocale, consumat de trei ori pe zi timp de trei zile, ar putea scădea C_{max} și ASC de atenolol cu 49% și, respectiv, 40%, fără a modifica timpul de înjumătățire (T_{0,5}). La voluntari s-a constatat în medie o frecvență cardiacă semnificativ mai mare la utilizarea atenololului cu suc de portocale față de folosirea lui cu apă. La administrarea concomitentă de atenolol și suc de portocale, poate fi necesară ajustarea dozei de medicament sau folosirea lor

separată. Recent s-a constatat că atenololul este un substrat al transportorului de monoamină al membranei plasmatică (PMAT), care dictează necesitatea de a confirma faptul că interacțiunea suc de portocală – atenolol implică transportul intestinal mediat de PMAT [4].

Studiile asupra interacțiunii sucului de portocale cu un alt beta-adrenoblocant – celiprololul – a demonstrat probabilitatea de a reduce considerabil biodisponibilitatea preparatului (C_{max} cu 89% și ASC cu 83%, cu majorarea T_{max} de la 4 la 6 ore), dar cu diferențe nesemnificative ale variabilelor hemodinamice între ingerarea cu suc sau cu apă. Concentrațiile de celiprolol au fost reduse substanțial, ceea ce face posibil ca această interacțiune să aibă relevanță clinică. Mecanismele acestei interacțiuni pot fi următoarele: creșterea formei ionizate datorită reducerii pH-ului în lumenul intestinal (sucul de portocale are un pH=3,5); modularea funcțiilor transportorilor (OATP2B1) în peretele intestinal de componentele chimice din suc de portocale (hesperidina), cu inhibarea absorbției beta-adrenoblocantului [4].

Sucul de portocale a avut un efect minim asupra ASC montelukastului la adolescenți și adulții tineri cu vârste între 15 și 18 ani. Cu toate acestea, o reducere semnificativă a ASC a montelukastului a fost detectată la ingerarea sucului de portocale la subiecții cu defecte genetice, care controlează activitatea OATP2B1, deoarece preparatul antileucotrienic este un substrat al acestui transportor [4].

Sucul de portocale ar putea crește semnificativ absorbția fumaratului feros la copii, probabil datorită acidului ascorbic din componența sa. Acidul citric din suc de portocale poate să sporească substanțial absorbția aluminiului din preparatele antiacide, date confirmate prin majorarea semnificativă a excreției urinare a aluminiului. Din aceste considerente, nu se recomandă administrarea concomitentă a sucului de portocale cu antiacide ce conțin aluminiu, pentru a evita toxicitatea aportului excesiv de aluminiu [4].

Sucul de portocale suplimentat cu calciu poate reduce bioechivalența fluorochinolonei (levofloxacină, gatifloxacină, ciprofloxacină) la voluntarii sănătoși. S-a estimat că poate surveni o concurență între fluorochinolone și componentele sucului de portocale pentru transportorii intestinali și/sau formarea de chelați. Administrarea internă a dozelor unice de ciprofloxacină la voluntarii sănătoși cu apă, suc de portocale sau suc de portocale suplimentat cu calciu a micșorat C_{max} și ASC a ciprofloxacinei în prezența ambelor forme ale sucului, având potențialul de a reduce semnificativ eficacitatea clinică și de a crește rezistența la chimioterapie. Prin urmare, trebuie evitată ingestia sucului de portocale împreună cu fluorochinolone [4].

S-a constatat că sucul de portocale poate reduce biodisponibilitatea alendronatului și a clofaziminei (cu 60% și, respectiv, 18%), fără a prezenta un risc potențial de interacțiuni cu cicloserina, etionamida și diltiazemul [4].

Sucul de portocale de Sevilla ar putea crește ASC a felodipinei (76%) și raportul ASC metabolit – medicament, probabil prin inactivarea CYP3A4 intestinal. Medicamentele a căror biodisponibilitate este semnificativ determinată de CYP3A4 al enterocitelor și mai puțin dependentă de P-gp sunt susceptibile de interacțiuni medicamentoase induse de ingestia cu acest suc [4].

Sucul de portocale inhibă selectiv transportorii OATP (OATP1A2), cu diminuarea biodisponibilității medicamentelor. Substraturile OATP1A2 (atenolol, celiprolol, ciprofloxacină, fexofenadină) luate cu suc de portocale au avut o biodisponibilitate orală mai mică. Gradul de reducere a fost variabil în rândul medicamentelor. Un medicament hidrofil, eliminat neschimbat, transportat de OATP1A2, prezintă o interacțiune mai semnificativă decât unul lipofil, metabolizat. Interacțiunea ce implică anumite beta-adrenoblocante (atenolol, celiprolol, talinolol), ciprofloxacină, levotiroxină și etoposid are implicații relevante. Inhibarea clinică a OATP2B1 cu suc de portocale rămâne să fie stabilă, pe când inhibarea OATP1B1 cu acest suc pare puțin probabilă [3].

Aportul volumelor mari de suc de portocale (1200 ml ca primă doză de 300 ml, urmat de 150 ml la fiecare 0,5 ore timp de 3 ore) a redus ASC a substraturilor OATP precum fexofenadina, talinololul, celiprololul, atenololul și aliskirenul, efectul fiind dependent de volumul de suc ingerat. Administrarea sucului de portocale (355 ml) a avut un impact mic asupra ASC a ciprofloxacinei și levofloxacinei, substraturi ale OATP1A2. S-a sugerat ideea că sucurile de fructe pot avea un potențial mai mare de interacțiune cu medicamentele, substraturile OATP1A2, care suferă un clearance metabolic minim [6].

Consumul pe termen scurt al sucului de portocale de Sevilla determină o creștere a nivelului sistemic al sildenafilului, fără a provoca efecte adverse. În schimb, s-a raportat că consumul pe termen scurt al sucului de lămâie nu pare să aibă vreun efect asupra farmacocineticii sildenafilului. Investigarea ulterioară a impactului fiecărui component major al fructelor citrice este necesară pentru a înțelege efectele acestora asupra CYP3A4 și a transportorilor de medicamente [1].

Sucul de pomelo poate crește biodisponibilitatea ciclosporinei, posibil prin inhibarea activității CYP3A sau a P-gp (sau a ambelor) în intestin. Biodisponibilitatea sildenafilului, substrat al CYP3A4, a fost redusă cu 40% la ingestia cu suc de pomelo.

S-a concluzionat că deși sildenafilul este metabolizat prin această izoenzimă, iar sucul de pomelo inhibă CYP3A, reducerea biodisponibilității poate fi atribuită unui efect asupra transportorilor de absorbție sau unei interacțiuni fizico-chimice între sildenafil și unii constituenți ai sucului respectiv. Pentru a evita reducerea eficacității sildenafilului, pacienții nu ar trebui să bea suc de pomelo înainte sau imediat după luarea preparatului [4].

Sucurile de citrice, în special sucul de grepfrut și sucul de pomelo, au crescut semnificativ nivelul plasmatic de ciclosporină, în timp ce sucul de portocale nu a prezentat nicio interacțiune semnificativă cu acest medicament imunodepresiv [15].

Sucul de mandarine (*Citrus reticulata*). Studii recente au demonstrat că tangeretina, flavonoid ce se găsește în cantități mari în sucul de mandarine, inhibă activitatea CYP P4501A2 și 3A4 în microzomii hepatici. Astfel, în studiile in vitro, tangeretina a stimulat hidroxilarea midazolamului de către CYP3A4, fără a influența farmacocinetica preparatului in vivo. Diosmina, un alt component al fructelor citrice, poate crește absorbția sau biodisponibilitatea medicamentelor-substraturi ale Pgp, fapt ce necesită o atenție deosebită la utilizarea lor clinică [11].

Furanocumarinele bergamotina (BG) și 6',7'-dihidroxibergamotina (DHB), izolate din sucul de grepfrut, sunt constituenți activi capabili să inhibe citocromul P450 3A4. Extractul proaspăt și sucul de lime conțineau o cantitate mai mare de BG decât sucul de grepfrut. Sucurile de lime și de portocale de Sevilla conțineau cantități mai mari de DHB decât cel de grepfrut. Extractele din coajă de lime, *Citrus kawachibankan*, lămâie și portocale de Sevilla conțineau cantități mai mari de BG, iar dulceața hibridă (*Citrus maxima* + *Citrus paradisi*) conținea o cantitate mai mare de DHB decât grepfrutul. Astfel, este necesară utilizarea cu prudență a medicamentelor metabolizate prin CYP 3A4 simultan cu aceste citrice [9].

Sucul de rodie (*Punica granatum*), bogat în pectină, taninuri, flavonoide și antocianine, a influențat farmacocinetica carbamazepinei la șobolani prin inhibarea activității CYP3A intestinal, cu o durată de aproximativ trei zile. S-a constatat că sucul de rodie a inhibat activitatea CYP2C9 uman și a crescut biodisponibilitatea tolbutamidei la șobolani. S-a sugerat că unii constituenți ai sucului de rodie, probabil punicalagina, pot afecta funcțiile metabolice ale intestinului (în special sulfoconjugarea), cu efecte asupra biodisponibilității medicamentelor [11].

Sucul de rodie a inhibat in vitro CYP2C9, cu modificarea clearance-ului flurbiprofenului, efect care nu s-a manifestat la voluntari. S-a concluzionat că acest suc poate fi consumat de pacienții care folosesc

substraturile CYP2C9 cu risc minim de interacțiune farmacocinetică. Consumul sucului de rodie timp de două săptămâni nu a modificat în mod semnificativ farmacocinetica dozelor unice de midazolam, ceea ce sugerează lipsa efectului inhibitor asupra activității CYP3A. Aportul de suc de rodie ar putea atenua stresul oxidativ sistemic și inflamația, induse de administrarea intravenoasă a fierului în timpul hemodializei. Aceste efecte benefice se datorează, probabil, conținutului important de antioxidanți, cum ar fi polifenolii [4].

Studiile in vitro au demonstrat capacitatea sucului de rodie de a influența metabolismul carbamazepinei prin inhibarea activității CYP3A intestinale, dar nu hepatice. Investigațiile clinice la voluntari au arătat că consumul timp de 14 zile a acestui suc nu a modificat semnificativ farmacocinetica midazolamului. S-a concluzionat că consumul lui repetat nu poate determina o interacțiune clinic relevantă cu midazolamul [18].

Sucul de rodie, la utilizarea concomitentă cu statine (rosuvastatina etc.), poate crește nivelul creatininkinazei, precum și riscul de miopatie și rabdomioliză, cu insuficiență renală acută. Se consideră că acesta, ca și sucul de grepfrut, poate inhiba enzimele citocromului P450 CYP3A4 din intestin. Sucul de rodie poate interacționa cu alte medicamente: antiaritmicele (amiodarona, disopiramide, chinidina), blocantele canalelor de calciu (felodipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina), statinele (atorvastatina, lovastatina, simvastatina); imunodepresivele (ciclosporina, tacrolimusul), inhibitorii de protează (sacvinavirul) [17].

Sucul de mere (*Malus domestica*). Consumul a 600 ml suc de mere în 1,5 ore după luarea atenololului a redus expunerea la preparat cu 58%, iar consumul a 1.200 ml suc de mere în 3 ore a diminuat expunerea la atenolol cu 82%. S-a constatat că absorbția substratului este redusă semnificativ de o cantitate mai mare de suc și de folosirea acestuia imediat după ingerarea medicamentului. Se recomandă un interval de patru ore între aportul de suc și cel de medicament, deoarece aceasta este durata de inhibare a OATP de suc de fructe [2, 4].

Folosirea concomitentă a sucului de mere cu inhibitorul reninei aliskiren poate reduce cu 84% concentrația plasmatică, probabil prin inhibarea influxului preparatului în intestinul subțire, mediat de OATP2B1. Din aceste considerente, este necesar de evitat consumul simultan de aliskiren cu suc de mere [4].

Sucul de mere ar putea reduce semnificativ ASC a atenololului într-o manieră dependentă de doză. S-a estimat că mecanismul interacțiunii este determinat de inhibarea transportorului de monoamină al

membranei plasmatică (PMAT), implicat în absorbția atenololului la nivel intestinal și sensibil la flavonoidele conținute în suc de mere. S-a constatat că floretina, quercetina și quercetina-3 β -D-glucozida inhibă marcat absorbția specifică PMAT de atenolol, în timp ce rutina (o diglicozidă a quercetinei) și florizina (o monoglicozidă a floretinei) au prezentat o activitate inhibitoare mai slabă [4, 18].

Consumul sucului de mere (1200 ml/zi) nu a modificat esențial farmacocinetica midazolamului (substrat CYP3A), ceea ce indică lipsa efectului modulator asupra activității CYP3A. Consumul concomitent al sucului de mere cu ramipril (capsule), ciclosporină (soluție orală) și lansoprazol (capsule) nu a influențat biodisponibilitatea, farmacocinetica și farmacodinamica preparatelor, comparativ cu ingerarea acestora cu apă [4].

Sucul de mere inhibă CYP1A1 la nivelul ARNm al CYP1A1, proteinelor și enzimelor. S-a raportat că sucul de mere și conținutul său pot reduce in vitro activitatea transportorilor intestinali OATP, cu diminuarea semnificativă a biodisponibilității fexofenadinei. S-a sugerat că sucul de mere ar putea interacționa cu substraturile OATP estron-3-sulfat, fexofenadina, vasopresina și rosuvastatina [11].

Flavonoidele naringina, naringenina, hesperidina, heseretina, floridzina, floretina, quercetina și kaempferolul, principalele componente active din sucurile de grepfrut, de portocale și de mere, se consideră responsabile de interacțiunile medicamentoase mediate de transportorul OATP2B1. Studiile in vitro au demonstrat că naringina din suc de grepfrut, hesperidina din suc de portocale și amestecul de floridzină, floretină, hesperidină și quercetină din suc de mere inhibă semnificativ OATP2B1. Concomitent, funcționalitatea transportorului OATP2B1 a fost afectată atât prin mecanisme competitive, cât și prin mecanisme de inhibiție de durată lungă de către componentele din suc de mere și cel de portocale, dar nu și de grepfrut. Sucul de mere a demonstrat un potențial efect inhibitor de durată lungă al OATP2B1, în timp ce suc de grepfrut este capabil să inhibe ireversibil CYP3A4 [12].

Aportul de suc de mere în cantități mari (1200 ml ca primă doză de 300 ml, urmată de 150 ml la fiecare 0,5 ore timp de 3 ore) a redus ASC a substraturilor OATP precum fexofenadina, talinololul, celiprololul, atenololul și aliskirenul, efectul fiind dependent de volumul de suc ingerat. S-a sugerat că sucurile de fructe pot avea un potențial mai mare de interacțiune cu medicamentele-substraturi ale OATP1A2, care suferă un clearance metabolic minim [6].

Sucul din struguri (*Vitis vinifera*). Resveratrolul, principalul compus biologic activ cu multiple proprietăți, este un inhibitor ireversibil al CYP3A4

și un inhibitor reversibil necompetitiv al CYP2E1 în microzomii hepatice de șobolan și în celulele hepatice umane. Se consideră că sub acțiunea CYP3A are loc hidroxilarea aromatică și epoxidarea resveratrolului, cu formarea unui metabolit reactiv – metil-p-benzochinona, capabil să se lege covalent cu CYP3A4, cu inactivarea acestuia și interacțiuni potențiale cu medicamentele [11].

Sucul pur de struguri (200 ml) ar putea scădea ASC a ciclosporinei cu 30% și Cmax cu 28% la voluntarii sănătoși, fără a modifica $T_{0,5}$, fapt ce arată că această interacțiune se realizează, probabil, la nivelul absorbției. Mecanismul interacțiunii poate fi determinat de activarea CYP3A4 prin suc de struguri sau de interacțiunea fizico-chimică (constituenții sucului de struguri și ciclosporina) din tubul digestiv. Este recomandată evitarea consumului concomitent al acestui suc cu ciclosporina pentru a evita nivelele subterapeutice ale preparatului [4].

Administrarea a 200 ml suc de struguri ar putea reduce concentrațiile plasmatice de fenacetină și ar crește raportul de paracetamol (substrat CYP1A2), după o doză orală unică de 900 mg de fenacetină. Modificările farmacocinetice pot fi atribuite intensificării metabolizării fenacetinei la prima trecere prin ficat, datorită activării CYP1A2 de către flavonoidele din suc de struguri sau desaturarea CYP1A2 secundar unei rate mai mici de absorbție a fenacetinei. S-a constatat că suc de struguri ar putea afecta activitatea CYP2C9 in vitro, dar nu s-au determinat modificări ale clearance-ului flurbiprofenului (substrat CYP2C9) la om. Acest suc nu a influențat semnificativ farmacocinetica și farmacodinamica diltiazemului la subiecții sănătoși [4].

Sucul de afine (merișoare) (*Vaccinium macrocarpon*), bogat în glicozide flavonolice, antocianine, proantocianidine și acizi organici și fenolici, a crescut activitatea warfarinei, cu dezvoltarea hemoragiilor. Mecanismul acestei interacțiuni ar putea fi determinat de inhibarea de către flavonoide a enzimelor CYP3A4 și/sau CYP2C9, responsabile pentru metabolizarea warfarinei. S-a arătat că acest suc a inhibat metabolizarea diclofenacului în microzomii hepatice umane. Sucul de afine poate crește concentrația plasmatică și biodisponibilitatea substraturilor CYP3A4 antagoniștilor calciului (nifedipina) și a inhibitorilor calcineurinei prin inhibarea metabolizării la nivel hepatic și intestinal, cu majorarea concentrației plasmatice [4, 11].

Sucul de afine în studiile in vitro a demonstrat efect inhibitor asupra enzimelor citocromului P-450, manifestând acțiune similară cu ketoconazolul (CYP3A) și fluconazolul (CYP2C9) în cantități mai mari. În studiile in vivo, utilizarea prealabilă a sucului de afine a determinat o creștere moderată a ASC a mida-

zolahului, dar relevanța clinică a acestei interacțiuni farmacocinetice este discutabilă. Discrepanța dintre observațiile *in vitro* și *in vivo* cu privire la o serie de substraturi (ciclosporină, warfarină, flurbiprofen, tizanidină, diclofenac, amoxicilină, cefaclor) se poate datora: a) diferenței dintre principiile antocianinei disponibile în condiții *in vitro* și *in vivo*; b) diminuării mai rapide a principiilor active ale antocianinei în condiții *in vivo*, cu nivele minime de inhibare a CYP; c) reducerii disponibilității pentru inhibarea enzimelor CYP datorită cuplării de proteine și/sau absorbției rapide de țesut. Aspectele farmacodinamice privind problema interacțiunii dintre warfarină și suc de afine nu au relatat existența interacțiuni la ingestia adecvată a sucului de afine la pacienți și la subiecți sănătoși. Cu toate acestea, consumul în cantități mari al acestui suc (circa 1-2 l/zi) sau al sucurilor concentrate pentru o perioadă lungă de timp (>3-4 săptămâni) poate modifica temporar efectul warfarinei. Prin urmare, evitarea totală a sucului de afine în asocieră cu warfarină nu poate fi justificată, dar în anumite situații (aport mai mare de suc de afine sau concentrate) poate fi necesară monitorizarea dozelor de warfarină și a efectului acesteia [14].

Utilizarea sucului de afine timp de 10 zile nu a modificat farmacocinetica warfarinei, tizanidinei, midazolamului, flurbiprofenului și ciclosporinei – substraturi ale CYP2C9, CYP1A2 și CYP3A4. Suplimentarea sucului de afine (250 ml 2 ori/zi) la tripla terapie cu omeprazol, amoxicilină și claritromicină ar putea îmbunătăți rata de eradicare a *Helicobacter pylori* la paciențele de sex feminin, posibil prin micșorarea capacității de adeziune a microbului la mucoasă. La pacienții cu artrită idiopatică juvenilă, adăugarea sucului de afine la etanercept ar putea reduce semnificativ severitatea bolii și efectele secundare cauzate de preparat. Această interacțiune clinică poate fi atribuită diminuării nivelului de interleukină-1 alfa și beta, precum și creșterii nivelului antagonistului receptorului interleukinei-1, cauzate de suc de afine [4].

Suplimentul de afine de la mai mulți producători, testat pentru capacitatea de a influența metabolizarea chininei, substratul izoenzimei CYP3A4, a avut un efect redus asupra acestei enzime, cu excepția unui produs original, ce a provocat o inhibare foarte puternică (67,2%) a CYP3A4. Lipsa efectului asupra activității CYP3A4 la om sugerează că este puțin probabil ca utilizarea suplimentului dietetic de afine să provoace interacțiuni semnificative cu medicamentele metabolizate de enzima CYP3A4 [16].

Sucul de lime (lămâie verde). Utilizarea sucului de lime cu preparatele antimalarice artemeter și camochină ar putea ameliora evoluția malariei, posibil datorită proprietăților antioxidante determinate de acidul ascorbic și de flavonoide. Unele date

sugerează că suc de lime ar putea inhiba CYP3A4 – enzimă importantă în metabolismul artemeterului, meflochinei și lumefantrinei, ceea ce necesită studiul interacțiunii farmacocinetice a sucului și a preparatelor antimalarice, metabolizate prin intermediul CYP3A4 [4].

Sucul de iarbă de grâu. În cadrul unui studiu clinic randomizat, s-a constatat că suc de iarbă de grâu consumat zilnic câte 60 ml în timpul chimioterapiei (fluorouracil, adriamicină și citoxan), la pacienții cu cancer de sân ar putea reduce mielotoxicitatea și necesitatea în factori de stimulare a coloniei granulocitelor. Efectele benefice ale sucului se pot datora activității antioxidante marcate, induse de compuși fenolici și flavonoide [4].

Sucul de zmeură (*Rubus spp.*), bogat în vitamine, minerale, fibre, acid elagic, quercetină, acid galic, antocianine, cianidine, pelargonidine, catechine, kaempferol și acid salilic, poate să inhibe hidroxilarea midazolamului, catalizată de CYP3A în microzomii hepatici, iar efectele inhibitorii sunt mai semnificative decât la suc de rodie. S-a raportat că extractul de zmeură neagră inhibă puternic funcția OATP-B și poate scădea concentrațiile plasmatice ale medicamentelor substraturi ale OATP-B sau pot crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor injectabile substraturi ale CYP3A [11].

Sucul de tomate (*Lycopersicon esculentum*) și produsele pe bază de tomate sunt bogate în carotenoide (licopen, fitofluenă, fitoene, neurosporene, γ -caroten și z -caroten), flavonoli (quercetină, kaempferol), fitosteroli și fenilpropanoide. Studiile au arătat că licopenul inhibă CYP1A1 și CYP1B1, enzimele de bioactivare și induce eliberarea enzimelor detoxifiante. S-a sugerat că licopenul ar putea facilita eliminarea substanțelor chimice genotoxice și a metabolitelor lor. Studiile *in vitro* au sugerat că doza mare de licopen crește nivelul proteinei hepatice a citocromului P450 CYP2E1 și inflamația la șobolanii intoxicați cu alcool [11]. Un studiu *in vitro* a arătat că suc de roșii conține unul sau mai mulți inhibitori ai CYP3A4 prin diferite mecanisme competitive. Sucurile de tomate, disponibile în comerț, și roșiile proaspete omogenizate au fost evaluate ca inhibitori ai metabolizării testosteronului prin CYP3A4 recombinant.

S-a constatat că sucurile de tomate au inhibat activitatea izoenzimei cu 70-85%; de asemenea, activitatea de oxidare a nifedipinei și de hidroxilare a midazolamului a fost micșorată cu 80% și, respectiv, 63%. Extractul de roșii a prezentat o inhibare ireversibilă a hidroxilării testosteronului, dependentă de doză și de timp. Licopenul, un pigment caroten și carotenoid, a demonstrat un efect nesemnificativ de inhibare (28%). Un studiu clinic randomizat pe 20 de voluntari a comparat biodisponibilitatea granulelor

de lansoprazol administrate cu suc de portocale și suc de roșii (180 ml) și cu apă (180 ml). Nu s-au observat diferențe în biodisponibilitatea antisecretorului, fapt ce a demonstrat că lansoprazolul nu este un substrat pentru CYP3A [10, 18].

Sucul de morcovi (*Daucus carota*), bogat în beta-caroten și panaxinol, scade activitatea CYP1A2 și o crește pe cea a etoxi-cumarinei O-deetilazei [11].

Avocado (*Persea americana*), fruct bogat în acizii grași mononesaturați și steroli, poate induce selectiv mai multe acțiuni biologice, inclusiv inhibarea efectului warfarinei [11].

Mango (*Mangifera indica*), prin prezența flavonoidelor (quercetina) și xantoanelor glicozilate (mangiferina), a determinat o reducere semnificativă (60%) a activității 7-metoxiresorufin-O-demetilazei (CYP1A2) și o creștere (50%) a 7-pentoxisorufin-O-depentilazei (CYP2B1). Studiul efectului mangiferinei asupra enzimelor CYP a constatat o reducere a activității izoenzimelor citocromului P450: CYP1A2, CYP3A1 (hidroxilarea midazolamului), CYP2C6 (hidroxilarea diclofenacului) și CYP2E1 (hidroxilarea cloroxazonei). S-a arătat că polifenolii din mango afectează activitatea P-glicoproteinei [11].

A fost studiată experimental influența diferitor sucuri comerciale de fructe asupra activității midazolam-hidroxilazei mediate de CYP3A uman pentru evaluarea semnificațiilor lor clinice. Suplimentarea sucurilor comerciale de fructe a provocat inhibarea activității microzomale a CYP3A. Cea mai mare capacitate de inhibare a demonstrat-o suc de grepfrut, după care urmează cel de mure negre, struguri și zmeură neagră. Sucurile de portocale, prune, mandarine, morcovi, soia și roșii nu au inhibat activitatea CYP3A. Dintre sucurile de fructe testate, suc de mure negre a arătat o inhibare puternică a activității CYP3A umane, care era mai mare decât a sucului de rodie – un inhibitor cunoscut al CYP3A. S-a raportat că mura neagră conține anumite specii de antocianine cu activitate antioxidantă marcată. Așadar, rezultă că, utilizate în cantități mari, aceste sucuri pot să interacționeze cu medicamentele metabolizate de CYP3A la anumite persoane, fapt ce necesită a fi confirmat în cercetările in vivo și a fi constatată relevanța clinică [7].

Interacțiunea dintre sucuri, componentele active și medicamente în mare parte se datorează influenței asupra activității enzimelor microzomiale și transportorilor (tab. 3 și 4).

Tabelul 3

Interacțiunile dintre sucuri și medicamente [11]

Fructele	Compozenții activi	Enzimele și transportorii implicați	Interacțiuni medicamentoase la om
Grepfrut (<i>Citrus paradisi</i> , <i>Citrus reticulata</i>)	Bergamotină, flavonoide (nobileină, tangeretină, quercetină, diosmină, naringenină, naringină și kaempferol), furanocumarine	Inhibă: CYP3A4, CYP1A2, MRP2, OATP-B, P-glicoproteina.	La om – s-au raportat interacțiuni cu peste 40 medicamente: blocantele canalelor calciului, modulatorii SNC, HMG-CoA reductazei, imunodepresive, antivirale, inhibitorii fosfodiesterazei-V, antihistaminice, antibiotice.
Portocale de Sevilia (<i>Citrus sinensis</i> , <i>Citrus aurantium</i>)	Flavonoide precum tangeretina, nobiletina, diosmina, hesperidina	Inhibă: CYP3A4, P-glicoproteina, OATP-A, OATP-B.	In vitro: vinblastină, fexofenadină, glibenclamidă. La om: atenolol, ciprofloxacina, ciclosporină, celiprolol, levofloxacina, pravastatină.
Mandarine (<i>Citrus reticulata</i> , <i>Citrus deliciosa</i>)	Flavonoide precum diosmina, tangeritina, nobileina, quercetina	Stimulează activitatea CYP3A4 și inhibă P-glicoproteina.	In vitro: nifedipină, digoxină.
Struguri (<i>Vitis vinifera</i>)	Stilbene (resverestrol, viniferină) și flavonoide	Inhibă: CYP3A4 și CYP2E1.	La om: ciclosporină.

Afine (<i>Vaccinium macrocarpon</i> , <i>Vaccinium myrtillus</i>)	Flavonoide precum antocianinele (cianidină, poenidină), flavonoli (quercetină) și carotenoide	Inhibă: CYP3A și CYP2C9.	La om: warfarină. In vitro: diclofenac.
Rodie (<i>Punica granatum</i>)	Acizi fenolici (punicalagină, tanine), flavonoide (antocianine), pectină	Inhibă: CYP3A și activitatea fenolsulfotransferazei.	La animale: carbamazepină.
Mere (<i>Malus domestica</i>)	Acizi fenolici (tanine), flavonoide (inclusiv quercetina), xantone glicozilate (mangiferină), saponine	Inhibă: CYP1A1, CYP1A2, CYP3A1, CYP2C6, CYP2E1, P-glicoproteina (ABCB1).	In vitro: midazolam, diclofenac, clorzoxazonă, verapamil.
Mango (<i>Mangifera indica</i>)	Acizi fenolici (tanine), flavonoide (antocianine), carotenoide, uleiuri esențiale, acizi grași, lectine, fenoli, saponine, alcaloizi, triterpene	Inhibă: P-glicoproteina	Nu este documentată.
Zmeură neagră / mure (<i>Rubus coreanus</i> , <i>Rubus idaeus</i> , <i>Rubus fruticosus</i>)	Acizi fenolici (acid elagic, acid galic), flavonoide (quercetină, antocianine, pelargonidine, kaempferol, cianidine), catechine, acid salicilic	Inhibă: CYP3A.	In vitro: midazolam.
Dude (agude) negre (<i>Morus nigra</i>)	Derivați de 2-arilbenzofuran, flavoni (mornigrol D, mornigrol G, mornigrol H, norartocarpetină), flavonoli (dihidrokaempferol), albanina A și E, stilbene (moracina M), albafuran	Inhibă: CYP3A și OATP-B.	In vitro: midazolam, glibenclamidă.
Tomate (<i>Lycopersicon esculentum</i>)	Carotenoide fitofluene, fitoene, neurosporene, γ -carotene; ζ -carotene licopene, fitoene, fitofluene, quercetină, polifenoli, kaempferol	Inhibă: CYP1A1, CYP1B1, UGP. Crește: UGT și CYP2E1.	In vitro: dietilnitrosamină, N-metil-N-nitrosoarea, 1,2-dimetilhidrazină.
Morcovi (<i>Daucus carota</i>)	Polifenoli, α - și β -carotene, quercetină, mirecetină, panaxinol	Induce: fenolsulfotransferaze și etoxicumarin O-deetilaza (ECD). Inhibă: CPY2E1.	Nu este documentată.
Avocado (<i>Persea americana</i>)	Persină, carotenoide (zeaxantină, α -carotene, β -carotene), luteină, β -sitosterol, glutatión	Nu se cunoaște.	La om: warfarină.
Guava (<i>Psidium guajava</i>)	Flavonoide precum quercetina și floretina	Inhibă: CYP1A1, OATP (OATP-1, OATP-3, NTCP).	In vitro: fexofenadină.

Tabelul 4

Inhibarea citocromului P450 și a transportorilor medicamentelor de către sucurile de fructe [8]

Sucul de fructe	Denumirea botanică	Sistemele de interacțiune (CYP450/OATP/P-gp)	Preparatele cu care interacționează
Grepfrut	<i>Citrus paradisi</i>	Inhibă CYP3A4, CYP1A2, MRP2, OATP-B, P-glicoproteina.	BCC, modulatorii SNC, statine (HMG CoA reductazei), imunodepresive, antivirale, H1-antihistaminice, inhibitorii fosfodiesterazei-V, antiaritmice, mai multe antibiotice
Portocale de Sevilia	<i>Citrus aurantium</i>	Inhibă P-glicoproteina, CYP3A4, CYP2C9, OATP.	Fexofenadină, glibenclamidă, vinblastină, atenolol, ciprofloxacina, levofloxacina, pravastatină, aliskiren, felodipină, montelukast

Portocale	<i>Citrus sinensis</i>	Nu există interacțiuni raportate, ar putea fi din cauza absenței de furanocumarine.	
Mandarine	<i>Citrus reticulata</i>	Inhibă P-glicoproteina, stimulează CYP3A4 (diosmina inhibă CYP3A4 și CYP1A2 in vitro).	Digoxină, nifedipină (nu influențează farmacocinetica midazolamului).
Lămâie	<i>Citrus limon</i>	Inhibă CYP3A4, CYP2C9, posibil OATP (prezența polifenolilor, precum în grepfrut).	Diclofenac, tolbutamidă, glibenclamidă și preparate inhibitate de grepfrut
Lime	<i>Citrus aurantiifolia</i>	Inhibă CYP3A4, CYP2C9 (prezența polifenolilor, precum în grepfrut).	Diclofenac, tolbutamidă, posibil glibenclamidă și preparate inhibitate de grepfrut
Rodie	<i>Punica granatum</i>	Inhibă CYP3A4, CYP2C9, conține punicalină, care inhibă sulfoconjugarea intestinală.	Tolbutamidă, posibil carbamazepină (in vitro); alte substraturi CYP450 nu sunt cunoscute.
Mere	<i>Malus domestica</i>	Inhibă CYP1A1, OATP (OATP 1, OATP 3, NTCP) prin prezența polifenolilor.	Estron-3-sulfat, deltrofina II, fexofenadină, vasopresină, rosuvastatină
Struguri	<i>Vitis vinifera</i>	Inhibă CYP3A1, CYP2E1 (prin resveratrol).	Ciclosporina (in vivo), la fel ca vinul roșu
Mango	<i>Mangifera indica</i>	Inhibă CYP1A1, CYP1A2, CYP3A1, CYP2C6, CYP2E1, P-glicoproteina (ABCB1) prin quercetină, xantone glicozilate, mangiferină.	Diclofenac, midazolam, clorzoxazonă, verapamil, warfarină
Ananas	<i>Ananas comosus</i>	Inhibă CYP2C9 (prin bromelaină).	Diclofenac, tolbutamidă, warfarină și alte anticoagulante
Afine (merișoare)	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	Inhibă CYP3A4, CYP2C9.	Warfarină, BCC (nifedipină), inhibitorii calcineurinei, posibil diclofenac și flurbiprofen (in vivo)
Mure	<i>Morus nigra</i>	Inhibă CYP3A1, OATP-B, modulează activitatea CYP3A1 și P-glicoproteinei.	Midazolam (in vitro), ciclosporină
Zmeură neagră	<i>Rubus coreanus</i>	Inhibă CYP3A1.	Midazolam (in vitro), alte interacțiuni urmează a fi determinate in vivo.
Prune	<i>Prunus mume</i>	Nu inhibă.	Sunt necesare mai multe studii in vivo și in vitro.
Kiwi	<i>Actinidia chinensis</i>	Inhibă CYP3A4.	Midazolam, diclofenac, tolbutamidă (n-au fost constatate interacțiuni clinice manifeste).
Pomelo	<i>Citrus grandis</i>	Inhibă CYP2C9, CYP3A4 (nu influențează P-glicoproteina).	Diclofenac, tolbutamidă, ciclosporină, tacrolimus
Rodie	<i>Punica granatum</i>	Inhibă CYP2C9, CYP3A4.	Midazolam, diclofenac, tolbutamidă (n-au fost constatate interacțiuni clinice manifeste).
Tomate	<i>Lycopersicon esculentum</i>	Inhibă CYP1A1, CYP1B1, UGP.	N-metil nitrosuree, dimetil nitrosamine, dimetilhidrazine
Morcov	<i>Daucus carota</i>	Inhibă CYP2E1.	Nu este documentată.
Ardei roșu	<i>Capsicum annuum</i>	Inhibă CYP1A1, CYP2A2, CYP3A1, CYP2C1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2C6.	Teofilină, inhibitorii xantin oxidazei, salicilați, preparate hipoglicemizante
Spanac	<i>Spinacia oleracea</i>	Inhibă CYP1A2.	Amine aromatice heterociclice (in vitro)

Concluzii

Analiza și sistematizarea datelor referitor la interacțiunile dintre medicamente și sucuri ne-au permis să concluzionăm:

1. Sucurile naturale și cele industriale pot fi utilizate concomitent cu medicamentele după o concretizare prealabilă a raționalității asocierii lor.

2. Interacțiunile medicamentelor cu sucurile se pot realiza la nivelul absorbției, metabolismului și eliminării în principal prin interacțiunea cu sistemele enzimatice și transportorii.

3. Sucurile pot influența efectele farmacologice și reacțiile adverse ale medicamentelor prin interacțiunile la nivelul receptorilor, membranelor celulare, proceselor metabolice și funcțiilor organelor.

4. Componentii activi ai sucurilor pot modifica activitatea enzimelor microzomale și a transportorilor organici, cu majorarea și/sau micșorarea absorbției, transportului prin membrane și metabolismului medicamentelor.

Bibliografie

1. Abdelkawy K.S. et al. Effects of Lemon and Seville Orange Juices on the Pharmacokinetic Properties of Sildenafil in Healthy Subjects. In: *Drugs RD*. 2016, vol. 16(3), pp. 271-278.
2. Andrad C. Fruit Juice, Organic Anion Transporting Polypeptides, and Drug Interactions in Psychiatry. In: *J. Clin. Psychiatry*. 2014, nr. 75, pp. 1323-1325.
3. Bailey D.G. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. In: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010, vol. 70(5), pp. 645-655.
4. Chen M., Zhou S.Y., Fabriaga E., et al. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. In: *J. Food Drug Anal.* 2018, vol. 26(2S), pp. 61-71.
5. Cozma A., Filip L., Miere D. Potențiale interacțiuni între medicamente și sucul de portocale (*Citrus sinensis*). In: *Buletin de Farmacovigilență*. 2014, vol. 1(5), p. 2.
6. Grimstein M., Huang S.M. A regulatory science viewpoint on botanical-drug interactions. In: *J. Food Drug Anal.* 2018, vol. 26(2S), pp. 12-25.
7. Kim H., et al. Inhibitory effects of fruit juices on CYP3A activity. In: *Drug metabolism and disposition*. 2006, vol. 34(4), pp. 521-523.
8. Mallhi T.H., et al. Effect of Fruit/Vegetable-Drug Interactions on CYP450, OATP and p-Glycoprotein: A Systematic Review. In: *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2015, vol. 14(10), pp. 1927-1935.
9. Masuda M., et al. Screening of furanocoumarin derivatives as cytochrome P450 3A4 inhibitors in citrus. In: *J. Clin. Pharm. Ther.* 2018, vol. 43(1), pp. 15-20.
10. Ohkubo A., et al. Effects of tomato juice on the pharmacokinetics of CYP3A4-substrate drugs. In: *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017, vol. 12(5), pp. 464-469.
11. Rodriguez-Froagoso L., et al. Potential risks resulting from fruit/vegetable-drug interactions: effects on drug-metabolizing enzymes and drug transporters. In: *J. Food Sci.* 2011, vol. 76(4), pp. 112-124.
12. Shirasaka Y., et al. Major active components in grapefruit, orange, and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions. In: *J. Pharm. Sci.* 2013, vol. 102(9), pp. 3418-3426.
13. Shirasaka Y., et al. Long-lasting inhibitory effect of apple and orange juices, but not grapefruit juice, on OATP2B1-mediated drug absorption. In: *Drug Metab. Dispos.* 2013, vol. 41(3), pp. 615-621.
14. Srinivas N.R. Cranberry juice ingestion and clinical drug-drug interaction potentials; review of case studies and perspectives. In: *J. Pharm. Sci.* 2014, vol. 16(2), pp. 289-303.
15. Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Interaction of Citrus Juices with Cyclosporine: Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2016, vol. 41(6), pp. 665-673.
16. Wanwimolruk S., et al. Effect of cranberry dietary supplements with different brands on human CYP3A4 enzyme. In: *EXCLI J.* 2012, vol. 28, pp. 108-115.
17. Wong C. *Health Benefits of Pomegranate Juice*. 2019. 17, September.
18. Won C.S., et al. Mechanisms Underlying Food-Drug Interactions: Inhibition of Intestinal Metabolism and Transport. In: *Pharmacol. Ther.* 2012, vol. 136(2), pp. 186-201.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373 22205414, +373 79104662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md