

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ І ФІТОЗАСОБІВ ЯК ФАКТОР РОЗВИТКУ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Степанова С.І., Деримедвідь Л.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Одним із факторів ефективної та безпечної фармакотерапії є визначення можливих ризиків комбінацій лікарських препаратів. В літературних джерелах трапляються лише поодинокі публікації щодо взаємодій фітозасобів з традиційними ліками, зокрема числі на етапах фармакодинаміки і фармакокінетики. Здебільшого фітозасоби містять у своєму складі значну кількість різноманітних біологічно активних речовин (БАР), більшість з яких є вторинними метаболітами – це іридоїди, сесквітерпени, сапоніни, стероїди, лігнани, хінони, саліцилати, флавоноїди, глюкозинолати, каротиноїди, дубильні речовини, алкалоїди та ін. Наявність значної кількості БАР в одній рослині або фітосборі може призводити до непередбачуваних результатів при взаємодії з ліками [1-3].

Мета дослідження. Провести аналіз літературних даних щодо можливих механізмів взаємодії ліків та фітозасобів на етапі фармакокінетики.

Методи дослідження. Пошук доказової інформації із застосуванням інтернет-ресурсів (в т.ч. бази Medline, WoS) з використанням методів порівняльного аналізу, систематизації та узагальнення.

Результати дослідження. Нами проаналізовані дані публікацій щодо ймовірних механізмів взаємодії ліків та фітозасобів. Слід зазначити, що результати взаємодій можуть призводити як до збільшення терапевтичної активності, так і нести негативний результат. Наприклад, екстракт гінкго білоба сприяє збільшенню нефротоксичності аміноглікозидного антибіотика амікацину, а в низці клінічних досліджень екстракт гінкго знижував концентрацію омепразолу (імовірно за рахунок індукції, насамперед цитохрому CYP2C19). Флавоноїди розторопші плямистої апігенін, геністеїн та кемпферол є інгібіторами білка резистентності раку молочної залози (BCRP), який є загальновідомим ефлюксомним транспортером. В результаті такої взаємодії накопичуються субстрати BCRP, у тому числі й антрацикліновий протипухлинний антибіотик мітоксантрон [2, 3].

До групи абсорбційних транспортерів, що знаходяться в печінці та кишківнику, належать поліпептиди, що транспортують органічні аніони (OATP). Через OATP транспортуються статини, талінолол, аліскірен, інгібітори протеаз, фексофенадин, мідазолам та ін. Вживання зеленого чаю та його екстрактів, грейпфрутового та яблучного соку, що інгібують OATP1A2, призводить до клінічно значущих знижень всмоктування цих препаратів у ШКТ [1, 3].

На етапі розподілу ліків, саліцилати, що містяться у видах верби та гадючника, можуть витіснити варфарин і карбамазепін, які мають високу здатність зв'язуватися з білками, та посилюють їх побічні ефекти [2].

У фітотерапії досить широко застосовують звіробій звичайний. Описані клінічно значущі фармакокінетичні взаємодії звіробою та імунодепресанта циклоспорину (що в деяких випадках призводило до відторгнення трансплан-

тату), зниження ефективності хіміотерапевтичних засобів іринотекану та іматинібу тощо. Ймовірним механізмом цих процесів є індукція звиробом звичайним насамперед CYP3A4 і CYP2B6, що призводить до зниження концентрації ліків. Звиробій звичайний також індукує руйнацію прогестинових складових оральних контрацептивів, що може призвести до незапланованої вагітності. Слід зазначити, що звиробій звичайний більш інтенсивно індукує CYP3A4 у жінок, ніж у чоловіків, що обумовлено інтенсивнішою експресією гена CYP3A4 у жінок [3].

У той же час, грейпфрут та сицилійський апельсин, що містять нарингенін і бергамотин, шляхом інгібування CYP3A4 переважно в тонкому кишківнику (проте при вживанні високих доз активність CYP3A4 може зменшуватись і в печінці) підвищують аж до токсичної концентрації в плазмі багатьох лікарських засобів, включаючи карбамазепін, мідазолам, циклоспорин, фелодипін, ніфедипін, β -адреноблокаторів [3]. Слід зазначити, що фармакокінетика препаратів, що вводяться внутрішньовенно, під дією грейпфрута істотно не змінюється. Вплив БАР грейпфрута на фармакокінетику підтверджується підвищенням максимальної концентрації лікарської речовини в плазмі крові та площі під кривою «концентрація-час» [1, 2].

Препарати солодки голої пригнічують CYP3A4, CYP1A2, що може спричинити підвищення концентрації ліків, які є субстратами CYP3A4 (антагоністи кальцію, статини, антигістамінні препарати, імуносупресори) та субстратами CYP1A2 (кофеїн, теофілін) [1].

БАР фітозасобів можуть впливати і на процеси виведення ліків, змінюючи ниркову клубочкову фільтрацію та каналцеву реабсорбцію, пригнічуючи каналцеву секрецію, секрецію жовчі в гепатоцитах, а також інгібуючи транспортні білки, що беруть участь у процесах екскреції [3].

Висновок. Враховуючи можливість клінічно значущих результатів взаємодій ліків та фітозасобів, при підготовці лікарів, фармацевтів та клінічних фармацевтів доцільно ввести елективний курс з безпеки застосування фітозасобів. При виявленні побічних реакцій на тлі застосування фітозасобів слід приділяти більшу увагу можливим їх впливам на фармакокінетику інших ліків. В інструкціях до медичного застосування фітопрепаратів, а також при маркуванні дієтичних добавок на основі фітокомпозицій доцільно надавати інформацію як з питань фармакокінетики рослинного засобу, так і про можливі наслідки при поєднанні з іншими ліками.

Список літератури

1. Stockley's Drug Interactions / ed. by Claire L. Preston, London, UK : Pharmaceutical Press, 2019. 2048 p.
2. Herb–drug interactions: worlds intersect with the patient at the center / M. B. Babos et al. *Medicines* (Basel). 2021. Vol. 8, № 8. P. 44.
3. Бодревич Б.Б. Рослинно-медикаментозні взаємодії в клінічній практиці / *Раціональна фармакотерапія*. 2017. № 1, 42. С. 5–12.