

ЛЕКЦІЯ

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-10-14

УДК 615.363+613.2

Яковлева О. О., Коновалова Н. В., Вітрук Т. К., Крикус О. Ю., Кобірніченко А. В.

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ ТА ЇЖИ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця)

dr_yakovleva@meta.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР кафедри «Органопротекторна ефективність та безпека метаболічних коректорів в терапії коморбідних патологічних станів», № державної реєстрації 0114U000195.

Вступ. Взаємодія лікарських засобів (ЛЗ) – це один із розділів клінічної фармакології, який досі вимагає детального вивчення та розуміння, особливо в умовах тривалої фармакотерапії. Типово взаємодію ліків розглядають як між лікарську взаємодію (drug-druginteraction). Однак проблема ширша та обов'язково включає оцінку взаємовідносин препаратів з харчовими продуктами, напоями (food-druginteraction/drug-nutrient) і фітопрепаратами (drug-herbinteraction). Харчові переваги пацієнтів (голодування, піст, популярні дієти, споживання специфічних біологічних добавок та ін.) можуть по-різному вплинути на фармакокінетику чи фармакодинаміку ліків. Більшість зафіксованих побічних реакцій стосуються зміни біодоступності ЛЗ і, як наслідок, клінічної ефективності препаратів.

Прогнозувати появу значимих варіантів взаємодії дуже складно, оскільки відсутні надійні принципи оцінки, клінічні дослідження часто важко порівняти, складно оцінити вміст харчових компонентів у тих чи інших продуктах [1,2]. Певний прогрес з'явився після ідентифікації, характеристики і валідації конкретних біологічно активних компонентів та їх детального вивчення у клінічних умовах.

Масштабні дослідження потенційних варіантів взаємодії ліків та їжі обмежені і датовані. Серйозне

вивчення проблеми розпочали протягом останніх 40 років [3]. Виявилось, що до 50% ліків, які призначали під час їжі, мали той чи інший потенціал для взаємодії, причому більшість випадків припадали на рецептурні засоби – [4]. Така висока частота потенційних взаємодій дозволяє вважати дане явище критично важливим для перегляду.

Визначення. Під взаємодією препаратів з їжею розуміють взаємозв'язок ЛЗ з продуктами харчування чи дієтичними добавками шляхом фізичної, хімічної чи фізіологічної дії, який призводить до зміни параметрів фармакокінетики та/чи фармакодинаміки як ЛЗ, так і харчових компонентів [5,6]. У визначенні [7] додано також зміну харчового статусу пацієнтів. Робоча модель класифікації взаємодії ліків та їжі традиційно розділена на фармацевтичний, фармакокінетичний та фармакодинамічний варіанти (*рис.*) [4].

Америкаські дослідники [2] розглядають три механізми "food-druginteraction": фізіологічний (зміна моторики шлунка, стимуляція кровообігу та виділення жовчі, зміна рН чи флори), фізико-хімічний (зв'язування препаратів компонентами їжі) та біохімічний (зміну активності ферментів, транспортерів, модифікацію фармакодинамічних ефектів тощо).

Появу значимої "food-druginteraction" можна очікувати (групи ризику) у осіб похилого віку та дітей, пацієнтів із супутньою хронічною поліорганною патологією (захворювання серцево-судинної системи, цукровий діабет, гіперліпідемія, ВІЛ), які приймають кілька ЛЗ (шість і більше) з вузьким терапевтичним вікном, та мають дисбаланс харчування [8].

Вплив їжі на фармакокінетику ЛЗ. Пероральний прийом ЛЗ – найпростіший та найбільш прийнятний шлях введення ліків, який неминуче приводить до взаємодії з харчовими інгредієнтами. Більшість значимих випадків взаємодій «ЛЗ-їжа» було зафіксовано саме при пероральному введенні препаратів і можуть бути вирішені традиційно – прийомом медикаментів натще (за 1 год до чи через 2 год після їди) [2]. З іншого боку, прийоми їжі допомагають хворим згадати про необхідність прийняти ліки. Харчові продукти зменшують подразнення слизової шлунково-кишкового тракту а, іноді, можуть покращити ефективність лікування.

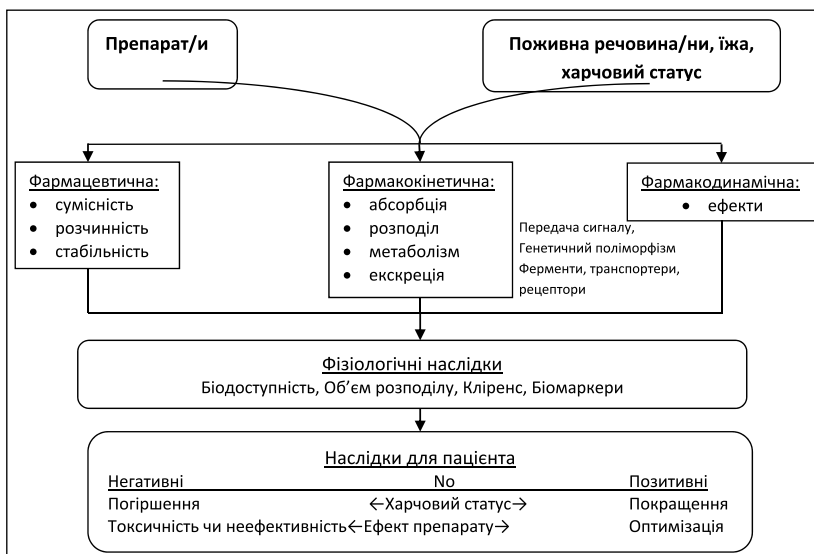


Рис. Робоча модель взаємодії ліків з харчовими продуктами [4].

Досить добре вивчений вплив їжі на ступінь абсорбції, і, відповідно, зміну біодоступності препарату. Харчові компоненти можуть хелатувати чи зв'язувати активні інгредієнти препаратів, руйнувати ліки через підвищення рН, змінювати моторику та флору шлунково-кишкового тракту, підвищувати печінковий кровотік впливати на активність транспортних білків (Р-глікопротеїн, ОАТР, ОСТ) [6,9-11].

Дієта з високим вмістом харчових волокон, пектину зменшує засвоєння низькомолекулярних речовин. Високобілкова дієта погіршує абсорбцію протиепілептичних засобів (фенітоїн), варфарину, амітриптіліну, вуглеводна їжа знижує всмоктування теофіліну [10]. Продукти з високим вмістом кальцію/заліза зв'язують тетрацикліни і фторхінолони [9,11]. Велика кількість спожитих жирів допоможе засвоєнню жиророзчинних ліків (диданозин, індинавір, зидовудин, сімепревір, карбамазепін, спіронолактон, варфарин, альбендазол, ітраконазол тощо), але зменшить всмоктування цитостатиків (хлорамбуцил, метотрексат, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, топотекан, гефініб, іонафаміб), даклатасвіру [12,13]. До того ж їжа може змінювати швидкість всмоктування деяких препаратів (амоксициліну, ацетилсаліцилової кислоти, буметаміду, дігосину, нітросорбіду, цефалоспоринів, нітрофуранів, сульфадіазину, фенобарбіталу, фуросеміду, еритроміцину) [14]. Останній факт не змінює біодоступність ЛЗ, проте буде важливим для хворого, наприклад, за умови прийому анальгетиків.

Досить показовий приклад – всмоктування бісфосфонатів. Так, препарат «Бонвіва» (F.Hoffmann-LaRocheLtd, Швейцарія), що випускається в таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 150 мг для прийому 1 раз на місяць з метою профілактики переломів при постменопаузальному остеопорозі, має абсолютну біодоступність лише 0,6%. При вживанні звичайного сніданку показник може впасти на 90%, тому виробники ретельно підходять до особливостей прийому препарату, і навіть наголошують про заборону запивати таблетку мінеральною (з високим вмістом кальцію) водою.

Ще один приклад – ефективність замісної терапії при гіпотиреозі залежить від мікродоз левотироксину (25-200 мкг). Вживання препарату одразу після сніданку із харчових волокон, сої чи соєвмісних продуктів, кальційвмісних страв, грейпфрутового соку, кави чи чаю призведе до зниження абсорбції в середньому на третину і може знизити концентрацію препарату до субтерапевтичного рівня [15].

В **таблиці 1** представлено препарати, які слід вживати натще чи після їжі [11]. Більшість препаратів першої колонки **таблиці 1** мають суттєві проблеми з абсорбцією при прийомі після їжі.

Взаємодія з харчовими компонентами може різнитися навіть серед окремих представників однієї фармакологічної групи. Наприклад, інгібітор синтезу холестерину ловастатин слід вживати з їжею для посилення абсорбції, а біодоступність розувастатину після їжі дещо знижується [16].

Найбільш значимий варіант фармакокінетичної взаємодії відбувається на рівні ферментів біотрансформації та/чи білків-транспортів. Загально визнаний лідер публікацій серед харчових продуктів – це грейпфрут – частий компонент різноманітних

Таблиця 1.

Особливості прийому ліків в залежності від прийому їжі [11]

Препарати, які слід приймати натще	Препарати, що застосовуються з їжею
Азітроміцин	Амоксицилін/клавуланат*
Бісфосфонати	Метформін*
Дігосин	Глюкокортикоїди*
Ділітазем	Фенофібрат**
Фуросемід	Карбамазепін*
Гліпізид	Карведілол**
Левотироксин	Лабетолол*
Метронідазол	Метопролол*
Фенітоїн	Нітрофурантоїн**
Інгібітори протонної помпи	НПЗЗ*
Фторхінолони	Калію хлорид*
Тетрацикліни	Тамсулозін**
Теофілін	Тразодон**
Варфарин	Венлафаксін*
Зафірлукаст	
Золпідем	

Примітки. * – їжа зменшує подразнення шлунково-кишкового тракту та/чи покращує переносимість препарату; ** – їжа підвищує абсорбцію та біодоступність препарату.

дієт. Фуранокумарини (бергамонтин, 6'/7'-дигідроксид бергамонтин) і активні біофлавоноїди грейпфрутового соку – сильні інгібітори CYP 3A4 та CYP 1A2 [17]. Загалом, цілий ряд біофлавоноїдів присутніх у грейпфрутовому соці ідентифікують як інгібітори естераз [11]. CYP 3A4, представлений переважно в гепатоцитах (39%) і ентероцитах дванадцятипалої кишки (82%) (пресистемний метаболізм), відповідає за біотрансформацію більше половини препаратів на фармацевтичному ринку [18]. Наприклад, при прийомі грейпфрутового соку метаболізм статинів (ловастатин, правастатин, аторвастатин) у печінці уповільнюється, а концентрація препаратів в крові зростає до токсичного рівня. Через інгібіцію кишкового CYP 3A4 підвищується системна біодоступність ліків-субстратів (фелодипін, мідазолам, циклоспорин) [19]. З'явилися повідомлення про вплив фуранокумаринів грейпфрутового соку на транспортні білки – Р-глікопротеїн, транспортерів органічних катіонів ОСТ і органічних аніонів ОАТ на базальній мембрані кишкового епітелію [20].

Грейпфрут часто включають до харчування осіб геріатричного профілю. Слід мати певну настороженість при лікуванні таких хворих статинами (рабдоміоліз), блокаторами кальцієвих каналів (важка гіпотензія), антиаритміками (продлонгація інтервалу QT), седативними (глибока седація) [21,22].

Канадські дослідники [23] нараховують більше 85 ЛЗ різних груп (протипухлинні, імуносупресанти, протимікробні, статини, антиаритмічні, антиагреганти, антикоагулянти, антипсихотики тощо), здатних змінювати біодоступність під впливом грейпфрутового соку, причому 43 препарати можуть мати серйозні, потенційно небезпечні побічні реакції ('torsadesdepointes', рабдоміоліз, токсичний вплив на кістовий мозок, пригнічення дихання, шлунково-кишкова кровотеча, нефротоксичність).

За наявними даними багато овочів, фруктів, напоїв тим чи іншим чином впливають на активність

ферментативних систем. В **таблиці 2** представлено лише клінічно значимі варіанти взаємодії. Подібні властивості у брокколі, граната, папаї, гуави, шипшини, часнику, брокколі, моркви, авокадо, селери, червоного перцю, червоного вина виявили лише в експерименті.

pH сечі, яке змінюється залежно від нашого харчування, впливає на реабсорбцію кислих чи лужних ЛЗ. Переважання в раціоні рослинної їжі, м'яса і молока сприяє зсуву pH сечі в лужну сторону, що прискорює виведення ліків з кислотними властивостями (наприклад, барбітуратів).

(яловича печінка, авокадо, листові зелені овочі, ячний жовток, соя тощо) понад 75 мг на 1000 ккал – прямий антагоніст варфарину [9].

Вплив ЛЗ на фармакокінетику чи фармакодинаміку харчових компонентів. Тривалий прийом рецептурних чи безрецептурних ЛЗ може спровокувати субклінічний чи клінічно значимий дефіцит певних нутрієнтів. Подібні зміни можуть погіршити перебіг основної патології чи мати негативний вплив на загальний стан хворого. Оскільки найчастіше пацієнти, які мають потребу в тривалій медикаментозній терапії – це особи старшого віку

Таблиця 2. з певними змінами функції різних органів і систем, то зростає вірогідність ускладнень чи відмови від подальшого лікування.

Молекулярні мішені фруктів та овочів [24,25]

Фрукти/овочі/	Молекулярна мішень	Лікарська взаємодія
Померанець (кінотто, бігарадія)	Інгібітор CYP3A4, P-глікопротеїну, OATP-A, OATP-B	Вінбластин, фексофенандин, глібенкламід, атенолол, ципрофлоксацин, циклоспорин, целіпролол, левофлоксацин, правастатин
Танжерин (тайський мандарин)	Індуктор CYP3A4, інгібітор P-глікопротеїну	Ніфедипін, дігосин
Виноград	Інгібітор CYP3A4 та CYP2E1	Циклоспорин
Манго	Інгібітор CYP1A1, CYP1A2, CYP3A1, CYP2C6, CYP2E1, P-глікопротеїну	Мідазолам, діклофенак, хлороксазон, верапаміл
Яблуко	Інгібітор CYP1A1, родини OATP	Фексофенадин
Шпинат	Вірогідний інгібітор CYP1A2	Гетероциклічні сполуки
Томати	Інгібітор CYP1A1, CYP1B1, UGP, індуктор UGT та CYP2E1	Етилнітрозамін, N-метил-N-нітросечовина і 1.2.-диметилгідразин
Журавлина	Інгібітор CYP3A4, CYP2C9	Варфарин, мідазолам, діклофенак, флубіпрофен, блокатори кальцієвих каналів, циклоспорин

Вплив їжі на фармакодинаміку ЛЗ. У деяких продуктах містяться речовини, здатні впливати на ті ж самі рецептори чи ділянки, як і медикаменти, а отже змінювати ефект ЛЗ в ту чи іншу сторону (агоністи чи антагоністи). Багаті на калій продукти підвищують ризик розвитку гіперкаліємії при лікуванні інгібіторами АПФ та/чи калій-зберігаючими діуретиками. Антидепресанти із групи інгібіторів MAO при взаємодії з тирамінвмісною їжею (сир, червоне м'ясо, шоколад тощо), провокують раптовий підйом АТ до важкого гіпертонічного кризу – «сирний синдром». Алкоголь ще один із напоїв, який додає токсичності ЛЗ: із депресорами ЦНС зростає нейротоксичність; із НПЗЗ – ризик шлунково-кишкової кровотечі; із ацетамінофеном, аміодароном, метотрексатом – гепатотоксичності; через пригнічення глюконеогенезу може подовжувати гіпоглікемію на тлі інсуліну чи інших протидіабетичних ЛЗ [11].

Локриця містить гліциризинову кислоту, яка подібно до власного альдостерону, сприяє затримці води, підвищує АТ, тобто є антагоністом антигіпертензивних засобів. А в комбінації з дігосином за рахунок різноспрямованого впливу на калій провокує проаритмогенні ефекти. Іжа, збагачена вітаміном К

Значна кількість ЛЗ може вливати на прийом їжі через зміну апетиту (амантадин, дігосин, флуоксетин, леводопа, літій, метформін, пеніциламін, інгібітори MAO, трициклічні антидепресанти, вальпроати) чи смаку (інгібітори АПФ, алопуринол, амідарон, грізеофульвін, літій, метформін, метронідазол, пеніциламін, тербінафін). Низка препаратів спричиняє нудоту і блювання (цитостатики). Зміну смакових рецепторів також пов'язують із сухістю слизової оболонки ротової порожнини (антихолінергічна дія у антигістаміних, трициклічних антидепресантів, тощо).

Зниження продукції соляної кислоти (антациди, H₂-гістаміноблокатори, інгібітори протонної помпи) впливає на секрецію вітаміну B₁₂ і зменшує всмоктування заліза. Послаблюючі, метоклопрамід, опіати і антихолінергічні засоби змінюють моторику ШКТ. Якщо уповільнення моторики немає суттєвого значення для абсорбції нутрієнтів, то стимуляція, навпаки, зменшує всмоктування необхідних речовин. Хронічне споживання послаблюючих засобів (бісакоділ, сенна) призводить до зменшення всмоктування мінералів, а рідкий парафін спричиняє мальабсорбцію жиророзчинних вітамінів.

На абсорбцію поживних речовин також впливає стан слизової оболонки після прийому ЛЗ і функціонування білків-транспортів. Цитостатики, антибіотики, НПЗЗ, руйнуючі епітелії шлунково-кишкового тракту, суттєво знижують всмоктування вітамінів (вітамін К), мінералів (кальцій, залізо). Деякі ЛЗ мають антивітамінну дію – ізоніазид, інгібітори MAO, метотрексат, фенітоїн, триметоприм [11].

E.S. Mohn з колегами проаналізували майже 500 публікацій з описанням впливу ЛЗ на нутритивний статус (**табл. 3**) [26].

З 1991 по 2014 роки у Центрі Фармакологічного Нагляду (Нідерланди) було зафіксовано 55 випадків побічних реакцій на ЛЗ, пов'язаних з прийомом їжі та дієтичних добавок. Цей факт ще раз підтвердив можливу негативну взаємодію ліків із харчовими нутрієнтами та вказав на прогалини у законодавстві стосовно біологічно-активних домішок [28]. Певним проривом у вирішення проблеми стала публікація USFDA рекомендацій щодо правил прийому певних груп ЛЗ та особливостей їх взаємодії з напоями чи продуктами харчування (www.fda.gov/eder/)

Вплив ліків на засвоєння харчових компонентів [26,27]

ЛЗ	Можливий механізм впливу	Дефіцит мікронутрієнтів
Інгібітори протонної помпи, H ₂ -гістаміноблокатори	Зменшення абсорбції	Кальцій, залізо, цинк, фолієва кислота, вітамін Д, вітамін В ₁₂ , магній, бета-каротин
Антибіотики	Зменшення абсорбції, формування комплексів, індукція ферментів, ураження слизової	Фолієва кислота, вітаміни А, Д, К, В ₁ , В ₂ , В ₃ , В ₆ , В ₁₂ , залізо, кальцій, магній
Антигіпертензивні	Уповільнюють функціонування клітин, підвищують нирковий кліренс	Цинк, вітаміни В ₁ , В ₆ , фолієва кислота, коензим Q ₁₀
Антиконвульсанти	Зменшення абсорбції, індукція ферментів хелатування	Кальцій, фолієва кислота, вітаміни В ₁ , В ₂ , Д, К, L-карнітин
Психотропні	Індукція ферментів	Фолієва кислота, мелатонін, кальцій, коензим Q ₁₀ , вітамін Д
Статини	Уповільнюють функціонування клітин	Коензим Q ₁₀ , вітамін Д, вітамін Е/ бета-каротин
Дігосин	Підвищує нирковий кліренс	Магній, калій, кальцій, фосфор, вітамін В ₁
Метформін	Зменшує абсорбцію	Вітамін В ₁₂
Оральні контрацептиви	Зменшують абсорбцію, індукція ферментів	Вітамін В ₆ , В ₁₂ , фолієва кислота, магній, кальцій, вітамін С
Анальгетики, НПЗЗ	Зменшують абсорбцію та функціонування клітин	Залізо, фолієва кислота, вітамін С, натрій, калій
Глюкокортикоїди	Впливають на екскрецію	Кальцій/вітамін Д, натрій (підвищують), калій, хром

guidance). Насьогодні подібні керівництва опубліковані в Канаді, Японії тощо. На нашу думку, українські пацієнти також потребують такої інформації.

Висновки. Безпека тривалого застосування ліків залежить від аналізу усіх варіантів взаємодії, в тому числі з компонентами їжі. Довготривале лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями вимагає розуміння усіх можливих варіантів змін клінічної ефективності препаратів і прогнозування побічних реакцій, особливо для препаратів з вузьким терапевтичним вікном. Аналіз взаємодії харчових продуктів з обраними препаратами дозволить забезпечити персоналізований підхід до кожного пацієнта, і, таким чином, сприятиме при-

хильності до лікування. Співпраця пацієнтів з лікарями та фармацевтами допоможе знизити ризик прогностично небезпечних варіантів взаємодії продуктів харчування та лікарських засобів.

Література

1. Abdel-Rahman A, Anyangwe N, Carlucci L, Casper S, Danam RP, Enongene E, et al. The safety and regulation of natural products used as foods and food ingredients. *Toxicol Sci.* 2011;123:333-48.
2. Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms underlying food-drug interactions: inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacol Ther.* 2012;136:186-201.
3. Mason P. Important drug-nutrient interactions *Proc Nutr Soc.* 2010 Nov;69(4):551-7.
4. Boullata JI, Hudson ML. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practise. *Acad. Nutr. Diet.* 2012;112,4:506-17.
5. Santos CA, Boullata JI. An approach to evaluating drug-nutrient interactions. *Pharmacotherapy.* 2005;25:1789-800.
6. Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab.* 2008;52(Suppl 1):29-32.
7. Braun L. An introduction to: drug-nutrient interactions. *IMER Meet March, Monash Univ.* 2012:1-41.
8. Alshammari TM. Drug safety: the concept, inception and its importance in patients' health. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2016;24:405-12.
9. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interaction. *Drugs.* 2002;62(10):1481-502.
10. Ayo JA, Aguv H, Madaki I. Food and drug interactions: its side effects. *Nutr Food Scio.* 2005;35(4):243-52.
11. Boullata JI, Armenti VT. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions.* Front Cover. Springer Science & Business Media. Science. 2010. Mar 17. 824 p.
12. Singh BN, Mahora BK. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:1127-56.
13. Pons ST, Boyer A, Lamblin G, Chennel Ph, Chatenet F-Th, Nicolas C, et al. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(2):269-93.
14. Viktorov OP. Pobichni reakcii pri medichnomu zastosuvanni likiv v Ukraini: vikoviy aspekn. *Racionalna pharmacoterapiy.* 2010;3(16):11-8. [in Ukrainian].
15. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24:1670-751.
16. Vaquero MP, Sánchez Muniz FJ, Jiménez Redondo S, Prats Oliván P, Higuera S, Bastida S. Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp.* 2010 Mar Apr;25(2):193-206.
17. Gibbs MA, Hosea NA. Factors affecting the clinical development of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:969-84.
18. Paine MF, Hart HL, Ludington SS, Haining RL, Rettie AE, Zeldin DC. The human intestinal cytochrome P450 «pie». *Drug Metab Dispos.* 2006;34:880-6.
19. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:267-86.
20. Glaeser H, Bailey DG, Dresser GK, Gregor JC, Schwarz UI, McGrath JS, et al. Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:362-70.
21. Rodriguez-Fragoso L, Martinez-Arismendi JL, Orozco-Bustos D, Reyes-Esparza J, Torres E, Burchiel SW. Potential risks resulting from fruit/vegetable-drug interactions: effects on drug-metabolizing enzymes and drug transporters. *J Food Sci.* 2011;76:112-24.
22. Lee JW, Morris JK, Wald NJ. Grapefruit juice and statins. *Am J Med.* 2016;129:26-9.
23. Bailey DG, Dresser G, Arnold MO. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ.* 2013;185:309-16.
24. Fragoso RL, Esparza RJ. Fruit/vegetable-drug interactions: effects on drug metabolizing enzymes and drug transporters. *Intech.* 2013:1-34.
25. Srinivas NR. Cranberry juice ingestion and clinical drug-drug interaction potentials: review of case studies and perspectives. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013;16:289-303.
26. Mohn E, Kern H, Saltzman E, Mitmesser S, McKay D. Evidence of drug-nutrient interactions with chronic use of commonly prescribed medications: an update. *Pharmaceutics.* 2018;10(1):36-81.

27. Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GT. Drug-nutrient interactions: food for thought and thought for drug action. EPMA J. 2016;7:1-5.
28. de Boer A, van Hunsel F, Bast A. Adverse food-drug interactions. Regul Toxicol Pharmacol. 2015 Dec;73(3):859-65.

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ ТА ЇЖИ

Яковлева О. О., Коновалова Н. В., Вітрук Т. К., Крикус О. Ю., Кобірніченко А. В.

Резюме. Взаємодія ліків обов'язково включає аналіз взаємовідносин препаратів з продуктами харчування, напоями чи дієтичними добавками. Харчові компоненти можуть змінювати параметри фармакокінетики препаратів та/чи їх фармакодинамічні характеристики. Найбільш вивчені питання взаємодії пероральних лікарських засобів з їжею на етапах всмоктування та біотрансформації. Тривалий прийом препаратів також впливає на засвоєння харчових складників і може спровокувати дефіцит певних нутрієнтів. Розуміння усіх особливостей взаємовідносин їжі з лікарськими засобами допомагає клініцистам прогнозувати негативні варіанти взаємодії та профілактувати їх виникнення.

Ключові слова: ліки, їжа, взаємодія, фармакокінетика, фармакодинаміка.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ И ЕДЫ

Яковлева О. А., Коновалова Н. В., Витрук Т. К., Крикус О. Ю., Кобирниченко А. В.

Резюме. Взаимодействие лекарств обязательно включает анализ взаимоотношений препаратов с продуктами питания, напитками или диетическими добавками. Пищевые компоненты могут менять параметры фармакокинетики препаратов и/или их фармакодинамические характеристики. Наиболее изучены вопросы взаимодействия пероральных лекарственных средств с пищей на этапах всасывания и биотрансформации. Длительный прием препаратов также влияет на усвоение пищевых составляющих и может спровоцировать дефицит определенных нутриентов. Понимание всех особенностей взаимоотношений пищи с лекарственными средствами помогает клиницистам прогнозировать негативные варианты взаимодействия и профилактировать их возникновение.

Ключевые слова: лекарства, пища, взаимодействие, фармакокинетика, фармакодинамическая.

DRUG-FOOD INTERACTION

Yakovleva O. A., Kononova N. V., Vitruk T. K., Krikus O. Yu., Kobirnichenko A. V.

Abstract. Drug interactions is a section of clinical pharmacology that studies drug-drug interaction and a valuation of the relationship between drugs and food, drinks (drug-drug interaction/drug-nutrient) and herbal drug (drug-herb interaction). The nutritional benefits of patients (hunger, fasting, popular diets, etc.) can have a different effect on the pharmacokinetics or pharmacodynamics of drugs. Most of the reported adverse reactions are related to changes in the bioavailability of drugs and, as a consequence, of the clinical efficacy of drugs.

The working model for the classification of drug and food interactions is traditionally divided into pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacodynamic variants. Several mechanisms are proposed for the development of "food-drug interaction": physiological (changes in stomach motility, blood circulation stimulation and bile excretion, changes of pH or flora), physical and chemical (binding of drugs with food components) and biochemical (changes in the activity of enzymes, conveyors, modification of pharmacodynamic effects, etc.). The emergence of meaningful "food-drug interactions" can be expected (risk groups) in the elderly and children, patients with concomitant chronic poliorgan pathology, who take several drugs with a narrow therapeutic window and have an imbalance of nutrition.

Most significant drug-food interactions have been documented during oral administration of drugs. Food can change the degree and the rate of absorption, and thus can reduce the effectiveness of the prescribed therapy. The most significant variant of the pharmacokinetic interaction occurs at the level of biotransformation enzymes and/or protein carriers. For example, grapefruit bioflavonoids are potent inhibitors of CYP3A4 and CYP1A2. The consumption of grapefruit juice during the treatment with drugs of different groups can lead to the development of serious, potentially dangerous adverse reactions. Such changes can cause pomelos, tangerines, grapes, mangoes, apples, spinach, tomatoes, cranberries, etc. in the clinic as well as in the experiment.

Some products contain substances that can affect the same receptors or sites the same way as medicines, and therefore change the effect of drugs in one direction or another (agonists or antagonists). Long-term medication of prescriptive or non-prescriptive drugs can provoke subclinical or clinically significant deficiencies of certain nutrients. Medicines change the appetite, provoke nausea and vomiting, affect the taste buds, reduce the production of hydrochloric acid, alter the gastrointestinal motility or destroy its mucous membrane.

The cases of adverse reactions to drugs associated with eating and/or dietary supplements have been documented and forced to draw attention to this problem at the state level. Different countries have published special recommendations on the rules for treatment with certain groups of drugs and the features of their interaction with beverages or food.

Therefore, for the safe use of drugs it is important to know all the options for interaction of drugs, including the food components. This will ensure a personalized approach to each patient, and thus contribute to adherence of treatment. Collaboration of patients with doctors and pharmacists will help to reduce the risk of future dangerous variants of food and drug interactions.

Key words: drugs, food, interaction, pharmacokinetic, pharmacodynamics.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.
Стаття надійшла 24.01.2019 року*