

Outi Lapatto-Reiniluoto

*LT, sisätautien ja kliinisen farmakologian erikoislääkäri
Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri*

Hedelmämehujen ja vihreän teen vaikutukset lääkehoitoon

Ensimmäinen havainto greippimehun vaikutuksesta lääkepitoisuuksiin tehtiin neljännesvuosisata sitten. Nyt lääkkeiden tuotetiedoissa mainitaan niiden merkittävät yhteisvaikutukset greippimehun kanssa. Muiden juomien osalta tietoa ei useinkaan ole saatavilla. Huomio kannattaa kiinnittää kapean terapeuttiläisen alueen lääkkeisiin ja hauraisiin potilaisiin.

Tänä vuonna tulee kuluneeksi 25 vuotta siitä, kun ensimmäisen kerran huomattiin greippimehun vaikuttavan lääkkeiden pitoisuuteen. Vuonna 1991 Lancet-lehdessä julkaistiin tutkimus, jossa selvitettiin greippimehun vaikutusta verenpainelääke felodipiinin pitoisuuteen. Lääkkeen kanssa yhtäaikaaisesti nautittu greippimehu nosti felodipiinin pitoisuuden elimistössä moninkertaiseksi. Tämän löydöksen jälkeen hedelmämehujen ja lääkkeiden yhteisvaikutuksia alettiin tutkia järjestelmällisemmin ja yhteisvaikutusten mekanismit alkoivat paljastua.

Sattuma vauhditti tutkimusta

Maultaan voimakasta greippimehua käytettiin felodipiinitutkimuksessa peittämään varsinaisena tutkimuskohteena olleen alkoholin makua. Varsin nopeasti selvisi, että greippimehu estää CYP3A4-entsyymin toimintaa ja nostaa sen kautta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia. Vaikutus on erityisen suuri niillä suun kautta otettavilla lääkkeillä, joilla on voimakas ensikierron metabolia. CYP-entsyymejä esiintyy monessa kudoksessa, mutta metabolian kannalta oleellimmat paikat ovat suo-
listo ja maksa.



©Stock/karandaev

Greippimehun vaikutuksen keston arvioiminen on hankalaa. Jo lasillinen greippimehua lamauttaa suoliston CYP3A4-entsyymin toiminnan, joka palaa ennalleen vasta, kun elimistö on tuottanut uutta entsyymiä. Kerta-annoksena otetun greippimehun vaikutus säilyy jopa useamman vuorokauden. Vaikutus ei sanottavasti lisääny, vaikka greippimehua juotaisiin joka aamu lasillinen. Yksilöiden väliset erot ovat suuria, ja ne voivat olla merkittävämpiä kuin greippimehujen koostumuksesta tai annoskoosta riippuvat erot.

Furanokumariinit ovat syytä CYP-välitteisiin greippiyhteisvaikutuksiin

Greippimehussa on runsaasti erilaisia vaikuttavia aineita, kuten C-vitamiinia ja flavonoideja (esim. naringiini). Pitkään oli epäselvää, mikä vaikuttavista aineista lamaa CYP3A4-entsyymin toimintaa. Sittemmin greippimehun aiheuttamien yhteisvaikutusten tärkeimmiksi tekijöiksi ovat paljastu-

neet furanokumariinit, kuten bergamottiini ja 6',7'-dihydroksiberгамottiini. Yhteisvaikutusriskiä onkin pyritty pienentämään poistamalla furanokumariineja greippimehusta, ja tutkimus tällä saralla jatkuu.

Muissa hedelmämehuiissa furanokumariineja on vähän, ja lähinnä niitä on löytynyt pomelosta ja pomeransista. Pomeranssia käytetään bitter orange -tyyppisiin juomiin. Myös näiden mehujen on todettu aiheuttavan yhteisvaikutuksia CYP3A4:n substraattien kanssa.

Mehut ja P-glykoproteiini

P-glykoproteiini (P-gp) on muun muassa suolistossa, maksassa, munuaisissa ja aivoissa esiintyvä kuljetusproteiini, joka pumppaa lääkkeitä ja muita elimistölle vieraita aineita solusta pois. Monet CYP3A4-entsyymin kautta metaboloituvat lääkkeet ovat myös P-gp:n substraatteja. Greippimehu estää sekä CYP3A4-entsyymin että P-gp:n toimintaa. Tämän

Jo lasillinen greippimehua lamauttaa suoliston CYP3A4-entsyymin toiminnan.

löydöksen kliinistä merkitystä tutkitaan edelleen, sillä on käynyt selväksi, että eläinkokeista ja *in vitro* -tutkimuksista saatuja tuloksia ei voi sellaisenaan yleistää koskemaan ihmisiä.

Esimerkiksi karpalomehua koskevien *in vitro* -tutkimusten ja *in vivo* -tutkimusten tulokset ovat ristiriitaisia. Karpalomehu on *in vitro* varsin voimakas CYP3A4:n ja CYP2C9:n sekä P-gp:n inhibiittori. Kuitenkin ihmisessä karpalomehun vaikutus useiden lääkkeiden pitoisuuksiin on varsin vaatimaton. Vain yhdessä potilastapauksessa on kuvattu

unilääkkeenä käytetyn midatsolaamin pitoisuuden merkittävä nousu karpalomehun vaikutuksesta. Onkin arvioitu, että karpalomehua pitäisi juoda 1–2 litraa päivässä useamman viikon ajan, ennen kuin sen vaikutus esimerkiksi varfariinin pitoisuuksiin tulisi esiin. Osasyynä ristiriitaisiin tuloksiin voi olla se, että karpalomehun sisältämät antosyaanit poistuvat nopeasti elimistöstä. Lisäksi elimistössä lääke voi siirtyä kudoksiin tai sitoutua proteiineihin, pois metaboliaan osallistuvien entsyymien ulottuvilta.

Yhteisvaikutustutkimuksia on hankaloittanut sopivien mallilääkkeiden puuttuminen. Esimerkiksi digoksiinin pitoisuuteen greippimehu ei vaikuttanut lainkaan, vaikka digoksiini on tunnettu P-gp:n substraatti. Syynä voi olla se, että digoksiinin biologinen hyötyosuus on suun kautta otettaessa korkea (70–80 %). Digoksiinia parempia P-gp:n mallilääkkeitä ovat esimerkiksi allergialääke feksofenadiini ja beetasalpaaja seliprololi, joilla on vähäinen metabolia ihmisessä. Kummankin hyötyosuus on myös huomattavasti pienempi kuin digoksiinin (n. 30 %). Tutkittaessa greippimehun vaikutusta feksofenadiinin ja seliprololin pitoisuuksiin todettiin yllättäen, että niiden pitoisuudet eivät nousseetkaan vaan päinvastoin laskivat selkeästi. Tutkimukset jatkuivat taas uusille urille ja johtivat OATP-transporttereiden merkityksen ymmärtämiseen.

Greippimehu ja OATP-transportterit

Greippimehun kolmas vaikutuskohde on solukalvojen OATP-kuljetusjärjestelmä (organic anion transporting polypeptide). OATP-transportterita on löydetty jo 11, ja näistä neljällä (OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 ja OATP2B1) on yhteisiä substraatteja. OATP-järjestelmän tehtävänä on kuljetttaa tiettyjä endogeenisiä aineita (esim. bilirubiini, kilpirauhas- ja sukupuolihormonit) solun sisään, mutta ne kuljettavat myös joitakin elimistön ulkopuolelta tulevia aineita, kuten lääkkeitä. OATP:n estossa tärkeitä ovat flavonoidit, ja erityisesti narin-

OATP-järjestelmä näyttää herkemmltä omena- ja appelsiinimehujen vaikutukselle kuin CYP-järjestelmä.

giini vaikuttaa sekä OATP1:een että OATP2:een. OATP1A2-transportterilla on tärkeä rooli feksofenadiinin siirtymiseen suolesta verenkiertoon, ja greippimehu estää sen toimintaa.

Greippimehun vaikutus OATP-transporttereihin kestää lyhyemmän aikaa kuin sen vaikutus CYP-entsyymeihin. Neljä tuntia ennen feksofenadiinin ottamista juodulla greippimehulla ei enää ole vaikutusta lääkepitoisuuteen, vaikka kaksi tuntia aiemmin juotuna greippimehu selvästi pienentää lääkepitoisuutta. Annoksen koolla ei ole merkitystä, vaan lasillisella (300 ml) ja kannullisella (1 200 ml) greippimehua oli samanlainen vaikutus feksofenadiinin pitoisuuteen.

Muut hedelmämehut

Kun furanokumariinit olivat paljastuneet pääasiallisiksi greippimehun CYP-välitteisiä yhteisvaikutuksia aiheuttaviksi aineiksi, oli helpompaa kohdentaa tutkimukset muihin furanokumariineja sisältäviin mehuihin. Nämä ovat suomalaisittain eksoottisia mehuja, esimerkiksi granaattiomenamehu, ja tuloksia on vielä melko vähän. Muita furanokumariineja sisältäviä, mahdollisesti CYP-välitteisiä yhteisvaikutuksia aiheuttavia mehuja ovat karpalo- ja granaattiomenamehun lisäksi ainakin mustamulperimarja-, viinirypäle- ja mustavadelmamehu.

Myös muiden mehujen P-gp- ja OATP-välitteisiä vaikutuksia on selvitetty järjestelmällisemmin. Appelsiinimehun sisältämät flavonoidit ovat vahvempia P-gp:n estäjiä kuin greippimehun sisältämät bergamottiini ja 6',7'-dihydroksibergamottiini, mutta löydöksen kliinistä merkitystä

ei vielä pystytty arvioimaan eikä appelsiinimehun juomista tämän takia kannata lopettaa.

OATP-järjestelmä näyttää herkemmltä omena- ja appelsiinimehujen vaikutukselle kuin CYP-järjestelmä. Omenamehu pienentää feksofenadiinin pitoisuutta enemmän kuin appelsiini- ja greippimehu. Omenamehulla onkin suurin ja ilmeisesti myös pitkäkestoisin OATP2B1-estovaikutus. Vaikutuksen esiin tuomiseksi ei tarvitse juoda montaa mehulasillista, vaan pienempikin määrä näyttää riittävän.

Kaikkiin OATP-substraatteihin ei hedelmämehuilla kuitenkaan ole vaikutusta. Esimerkiksi pravastatiinin ja pitavastatiinin pitoisuudet säilyvät ennallaan samanaikaisesta mehun juomisesta huolimatta. Yksi mahdollinen selitys on epätäydellinen estovaikutus, sillä OATP2B1:llä on useampi sitoutumispaikka lääkemolekyyleille. Voi myös olla, ettei OATP2B1 ole näiden lääkkeiden absorption kannalta välttämätön. Myös maha-suolikanavan pH ja appelsiinimehun vaikutus siihen muuttanevat pravastatiinin biologista hyötyosuutta.

Hedelmämehuja on markkinoilla runsaasti, ja uusia yhteisvaikutuksia löytyy jatkuvasti. Meillä harvinaisemman ja lähinnä terveyskaupoissa myytävä noni-hedelmämehu pienentää julkaistun potilastapauksen perusteella fenytoiinin pitoisuuden alle terapeutisen tason ilmeisesti CYP2C9-entsyymin induktion vuoksi.

Vihreä tee

Myös meillä Suomessa vihreän teen kulutus on lisääntynyt. Vihreän teen vaikuttavimpia ainesosia ovat katekiinit, joilla ei ole havaittu merkittäviä

CYP-välitteisiä yhteisvaikutuksia. Sen sijaan palautuvia P-gp-vaikutuksia on todettu. Ilmiön kliinistä merkitystä ei vielä tunneta täysin, sillä löydökset pohjautuvat toistaiseksi vain *in vitro*-kokeisiin ja eläinkokeisiin.

Sen sijaan katekiinien vaikutus OATP-välitykseen on myös kliinisesti merkittävää. Tietty katekiini (epikatekiinigallaatti, ECG ja epigalokatekiinigallaatti, EGCG) estävät OATP1A2-, OATP1B1- ja OATP2B1-välitteistä soluunottoa sekä tiettyjen substraattien OATP1B3-välitteistä soluunottoa. Nämä katekiinit ovat myös OATP1A2:n ja OATP1B3:n substraatteja. Katekiinit vaikuttavat OATP:n toimintaan jo pienillä pitoisuuksilla, ja estovaikutus saavutetaan muutamalla kupillisella teetä.

Japanilaisessa tutkimuksessa vihreä tee pienensi beetasalpaaja nadololin pitoisuuksia niin paljon, että ero näkyi koehenkilöiden systolisessa verenpaineessa. Japanissa juotava vihreä tee on kuitenkin huomattavasti katekiinipitoisempaa kuin muualla myyty, joten jos on vihreää teetä juonut ongelmitta tähän asti, ei nyt ole syytä lopettaa sen nauttimista. Sen sijaan konsentroidut vihreästä teestä valmistetut ravintolisät ovat aiheuttaneet sekä haitallisia yhteisvaikutuksia sydänlääkkeiden kanssa että vaikeita maksahaittoja.

Huomio kapean terapeuttisen alueen lääkkeisiin ja hauraisiin potilaisiin

Vaikka hedelmämehulla ja vihreällä teellä on todettu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia eri lääkkeiden kanssa, ovat niiden aiheuttamat terveyshyödyt kuitenkin niin merkittäviä, ettei ole syytä järjestelmällisesti kieltäytyä kaikkien näiden juomien käytöstä. Suuri osa vaikutuksista on todettu vasta *in vitro* tai eläinkokeissa, ja osa vaikutuksista on tullut esiin huomattavasti normaalikäyttöä suuremmilla annoksilla.

Tutkimukset tehdään aina mahdollisimman vakioituilla teollisilla he-

delmämehulla. Näidenkin koostumus saattaa kuitenkin vaihdella sen mukaan, mistä lajikkeista mehu on puristettu, missä päin maailmaa sato on kasvanut tai milloin se on korjattu. Teollisissa mehuissa on yleensä huomattavasti suurempi konsentraatio yhteisvaikutuksia aiheuttavia aineita kuin kotitekoisissa mehuissa tai tuoreista hedelmistä puristetuissa mehuissa. Hedelmiä ei myöskään voi syödä tuoreena niin paljon, että kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ilmaantuisi.

Yhteisvaikutuksen ilmaantumiseen vaikuttaa moni muukin asia kuin se, käytävätkö mehu ja lääke samaa CYP-isoentsyymiä tai OATP-mekanismia. Siksi yhdellä lääkkeellä tehtyjen tutkimusten tuloksia ei pidä siirtää suoraan muihin lääkkeisiin edes saman lääkeryhmän sisällä. Kalsiumsalpaajista felodipiiniin ja nifedipiiniin pitoisuudet nousevat greippimehun nauttimisen seurauksena, ja tämä voi aiheuttaa liiallista verenpaineen laskua. Sen sijaan amlodipiiniin pitoisuuksiin greippimehulla ei ole vaikutusta. Greippimehu nostaa verapamiilin AUC-arvoa ja huippupitoisuutta, mutta sillä ei ole merkittävää vaikutusta biologiseen hyötyosuuteen.

Lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa ja pakkausselosteissa on tieto mahdollisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista greippimehun kanssa. Muiden mehujen suhteen tietoa ei yleensä ole saatavilla. Yleisohjeena voi todeta: mikäli käytössä on lääke, jonka terapeuttinen alue on hyvin kapea ja pitoisuuden laskusta tai noususta on huomattavia haittoja (esim. hyljinnänestolääke siklosporiini), on syytä välttää greippimehua. Tällöin on hyvä yrittää vakioida myös muiden hedelmämehujen käyttö. Samoin varovaisuutta kannattaa noudattaa, kun kyseessä on hauras potilas, jolla esimerkiksi verenpainelääkkeen pitoisuuden liiallinen nousu voi johtaa kaatumiseen. Haitallisinta on mehun juominen esimerkiksi 2–3 päivänä viikossa, minkä seurauksena lääkkeen pitoisuus ja teho voivat vaihdella. ●

KIRJALLISUUTTA

- Bailey DG, ym. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991; 8736: 268–9.
- Guohua A, ym. Enzyme- and transporter-mediated beverage-drug interactions: an update on fruit juices and green tea. *J Clin Pharmacol* 2015; 12: 1313–31.
- Horta RN, ym. Protective effects of acerola juice on genotoxicity induced by iron *in vivo*. *Genet Mol Biol* 2016; 39: 122–8.
- Lilja JJ, ym. Itraconazole increases but grapefruit juice greatly decreases plasma concentrations of celiprolol. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 3: 192–8.
- Mazzanti G, ym. Hepatotoxicity of green tea: an update. *Arch Toxicol* 2015; 89(8): 1175–91.
- Parker RB, ym. Effects of grapefruit juice on intestinal P-glycoprotein: evaluation using digoxin in humans. *Pharmacotherapy* 2003; 8: 979–87.
- Werba JP, ym. Overview of green tea interaction with cardiovascular drugs. *Curr Pharm Des* 2015; 21(9): 1213–9.

