

Потенциальные взаимодействия лекарственных средств и чеснока

А. П. Переверзев¹, О. Д. Остроумова^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Прием лекарственных средств (ЛС) потенциально ассоциирован с риском развития нежелательных реакций (НР), особенно часто со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. При этом зачастую врачи не обладают достаточной информацией, что увеличивать риски развития НР может взаимодействие ЛС с некоторыми продуктами питания, в частности с чесноком. С начала XX века и до настоящего времени чеснок был предметом многих химических исследований, которые выявили некоторые различия в химическом составе исследуемого препарата (свежий или хранящийся чеснок). Наиболее важные химические ингредиенты, содержащиеся в чесноке, делятся на две группы: серосодержащие (алицин [диаллилтиосульфид], аллилметансульфинат, аллиин [сульфоксид S-аллил-L-цистеина], диаллил дисульфид [diallyl disulfide, DADS], S-аллил цистеин, аллилметил трисульфид, диаллил трисульфид [diallyl trisulfide, DATS], аллил метил трисульфид, аллилметил дисульфид, диаллил тетрасульфид, аллилметилтетрасульфид, диметил трисульфид, диаллил сульфид, 2-винил-4-Н1,3-дитиин, 3-винил-4-Н1,2-дитиин) и несодержащие серу соединения. Большинство фармакологических эффектов чеснока обусловлено соединениями серы, в частности алицином. В экспериментах на животных, *in vitro* и клинических исследованиях было показано, что чеснок может вступать в фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия с различными ЛС. Например, экстракт чеснока показал способность ингибировать метаболическую активность CYP2C9*1, 2C19, 3A4, 3A5, 3A7, но не CYP2D6. Также было показано, что чеснок может влиять на функцию тромбоцитов и свертываемость крови, что приводит к увеличению риска кровотечения, что особенно актуально в случае одновременного его употребления с антиагрегантами и (или) антикоагулянтами. В данной статье представлен обзор открытых литературных источников, посвященных рискам и пользе одновременного применения ЛС и продуктов, содержащих чеснок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные средства, нежелательные реакции, лекарственно-индуцированные заболевания, взаимодействия, лекарство, пища, чеснок.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Вклад авторов. О. Д. Остроумова – написание текста статьи, критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; А. П. Переверзев – сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

Potential drug interactions with garlic

A. P. Pereverzev¹ O.D., Ostroumova^{1,2}

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Every drug may cause central nervous system, gastrointestinal tract or cardiovascular system adverse drug reactions (ADRs). At the same time, doctors often do not have sufficient information about possible food-drug interactions, in particular, garlic. But this spice is shown to increase the risks of developing ADRs. From the beginning of the 20th century to the present, garlic has been the subject of many chemical studies, which have revealed some differences in the chemical composition of the studied preparation (fresh or stored garlic). The most important chemical ingredients found in garlic are divided into two groups: sulfur-containing (allicin [diallyl thiosulfinate], allyl methanesulfinat, aliiin [S-allyl-L-cysteine sulfoxide, diallyl disulfide, DADS], S-allylmethyl cysteine, diallyl trisulfide [diallyl trisulfide, DATS], allyl methyl trisulfide, allyl methyl disulfide, diallyl tetrasulfide, allyl methyl tetrasulfide, dimethyl trisulfide, diallyl sulfide, 2-vinyl-4-H1,3-dithiine, 3-vinyl-4-H1,2-dithiine) and sulfur-free compounds. Most of the pharmacological effects of garlic are due to sulfur compounds, in particular allicin. In animal, *in vitro* and clinical studies, it has been shown that garlic can interact with various drug through pharmacokinetic or pharmacodynamic way. For example, garlic extract has shown to inhibit the metabolic activity of CYP2C9*1, 2C19, 3A4, 3A5, 3A7, but not CYP2D6. It has also been shown that garlic can affect the function thrombocyte and blood clotting, which leads to an increased risk of bleeding, which is especially important in the case of its simultaneous use with antiplatelet agents and/or anticoagulants. This article provides an overview of the open literature on the risks and benefits of the simultaneous use of drugs and products containing garlic.

KEY WORDS: drugs, adverse drug reactions, drug-induced diseases, drug, food, interactions, garlic.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Authors' contributions. O. D. Ostroumova – revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; A. P. Pereverzev – collection, analysis, and systematisation of literature data, writing and formatting of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability.

Введение

Прием лекарственных средств (ЛС) потенциально ассоциирован с риском развития нежелательных реакций (НР), особенно часто со стороны центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [1–3]. Для обозначения тех осложнений фармакотерапии, которые повышают смертность, и (или) заболеваемость, и (или) становятся причиной возникновения клиниче-

ских состояний, требующих обращения медицинской помощью или госпитализации, был введен специальный термин «лекарственно-индуцированные заболевания» (англ. drug-induced diseases) [4]. При этом зачастую врачи не обладают достаточной информацией, что увеличивать риски развития НР может взаимодействие ЛС с некоторыми продуктами питания, в частности с чесноком [5–6]. Целью данной работы является представление информации специалистам практического здравоохранения и пациентам о потенциальных рисках совместного применения ЛС и продуктов питания, а также биологически активных добавок (БАД), содержащих чеснок, вследствие изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС.

Чеснок: химический состав

С начала XX века и до настоящего времени чеснок был предметом многих химических исследований, которые выявили некоторые различия в химическом составе исследуемого препарата (свежий или хранящийся чеснок). Наиболее важные химические ингредиенты, содержащиеся в чесноке, делятся на две группы: серосодержащие (аллицин [диаллилтиосульфид], аллилметансульфинат, аллиин [сульфоксид S-аллил-L-цистеина], диаллил дисульфид [diallyl disulfide, DADS], S-аллил цистеин, аллилметил трисульфид, диаллил трисульфид [diallyl trisulfide, DATS], аллил метил трисульфид, аллилметил дисульфид, диаллил тетра-сульфид, аллилметилтетрасульфид, диметил трисульфид, диаллил сульфид, 2-винил-4-Н1,3-дитиин, 3-винил-4-Н1,2-дитиин) и несодержащие серу соединения. Большинство фармакологических эффектов чеснока обусловлено соединениями серы, в частности аллицином [7–11]. Соединения серы являются производными аминокислоты цистеина или его производных – сульфоксида S-аллилцистеина и γ -глутамил-(S)-алицистеина. Свежий чеснок содержит 0,35–1,15 % сульфоксидов цистеина, в основном аллиин (около 0,5 %) и не менее 0,2 % γ -глутамил-(S)-алли-L-цистеина в пересчете на высушенную основу. Еще один компонент свежего чеснока – это чувствительный к кислоте фермент аллииназа. Другие компоненты включают глутамилпептиды (белки), сапонины (протоэрубозид В, эрубозид В, сативозид), лектины, флавоноиды, полисахариды, олигосахариды и моносахариды (особенно фруктаны, около 30 %), минералы (селен, теллур), витамины (С и Е), простагландины (A2, D2, E2, F1 α , F2), аминокислоты (аргинин, глутаминовая кислота, метионин, треонин), несколько ферментов (пероксидаза, мирозиназа, каталаза, супероксиддисмутаза, аргиназа, липаза) и терпены (например, цитраль, гераниол) [12, 13]. Аллиин отделен от аллииназы стенками вакуоли, однако, когда луковица измельчается или раздавливается, аллииназа превращает аллиин в аллицин [7]. После образования аллицина быстро разлагается, но скорость этой реакции зависит от температуры. Через несколько дней аллицин все еще можно обнаружить, если чеснок хранить в холодильнике,

но при комнатной температуре в течение нескольких часов он распадается на сильно пахнущие летучие соединения серы, такие как диаллиди- и трисульфиды, аджоеи и винилдитиины. Было высказано предположение, что именно соединения серы ответственны за лечебное действие чеснока [7, 14]. Как следствие, все коммерческие чесночные продукты стандартизированы по содержанию аллиина и (или) аллицина (1 мг аллиина считается эквивалентом 0,45 мг аллицина) [7, 15]. Однако некоторые исследования показывают, что соединения серы не являются полностью необходимыми для терапевтической и фармакологической эффективности и, наоборот, активными соединениями являются стероиды и терпены. Порошок чеснока, который был немедленно высушен при 60 °С, может содержать в два раза больше аллицина (0,5–2,5 %) [7].

Потенциальные фармакокинетические взаимодействия чеснока и ЛС

В эксперименте (мыши линии C3H/HeNCrj) R. Kishimoto и соавт. [16] изучали изменения активности изоферментов цитохрома P450 на фоне совместного применения чеснока и этанола. Подопытные животные были разделены на две группы: наблюдения (мыши, которым в течение 8 дней интрагастрально вводили чесночный сок и этанол) и контроля (мыши, не получавшие чесночный сок, но получавшие этанол). В группе мышей, получавших этанол без сока чеснока, наблюдалось повышение активности всех изоферментов CYP450, а в группе животных, получавших этанол и чесночный сок, – только CYP1A2 и CYP2E1. На основании полученных данных авторами исследования был сделан вывод о том, что чесночный сок способен подавлять вызванную приемом этанола индукцию изоферментов цитохрома P-450, за исключением CYP1A2 и CYP2E1 [16].

В исследованиях изменений активности CYP450 и р-гликопротеина (P-gp), проведенных *in vitro* B. C. Foster и соавт. [17], экстракт чеснока показал способность ингибировать метаболическую активность CYP2C9*1, 2C9, 3A4, 3A5, 3A7, но не CYP2D6 [17]. Авторами также отмечено стимулирующее влияние экстракта чеснока на метаболическую активность CYP2C9*2 и умеренное угнетение активности P-gp [17].

Отдельные химические вещества, входящие в состав чеснока, также способны изменять активность различных изоферментов чеснока, например диаллил дисульфид способен индуцировать активность CYP2B1/2 и ингибировать CYP2E1, что было продемонстрировано в экспериментах *in vivo* на крысах [18, 19]. Также в работе C. Teyssier и соавт. [19] была показана способность аллицина *in vitro* ингибировать активность CYP1A2 [19].

Результаты экспериментальных работ, которые предполагают потенциальные фармакокинетические взаимодействия компонентов чеснока, подтверждаются данными более поздних работ, выполненных с участием добровольцев и ЛС, применяемых для оценки активности того или иного цитохрома. Так, например, в работе

В. J. Gurley и соавт. [20] по изучению изменений активности изоферментов CYP450 у 12 здоровых добровольцев (6 мужчин и 6 женщин; возраст $67,0 \pm 5,2$ года) было выявлено угнетение активности CYP2E1 примерно на 22 % на фоне приема масла чеснока, что клинически проявлялось изменением отношения 6-гидроксихлорзоксазон / хлорзоксазон в сыворотке крови через 2 часа после введения препарата [20].

В другом исследовании В. J. Gurley и соавт. [21] 12 здоровых добровольцев (6 женщин и 6 мужчин; возраст $25,0 \pm 3,9$ года) принимали масло чеснока и комбинацию ЛС-зондов (мидазолам, кофеин, хлорзоксазон и дебризохин) для изучения изменений активности CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1 и CYP2D6 путем измерения концентрации лекарственного вещества и его метаболита (1-гидроксимидазолам / мидазолам, параксантин / кофеин, гидроксихлорзоксазон / хлорзоксазон) в сыворотке крови, а также определения количества дебризохина, выделенного с мочой. Авторы выявили, что чесночное масло снижает активность CYP2E1 на 39 % ($p = 0,030$) [21].

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, чеснок может вступать во взаимодействие с данными ЛС [22]. Так, после 3-недельного приема чеснока у здоровых добровольцев наблюдалось значительное снижение плазменных концентраций ингибитора протеаз саквинавира [22, 23].

В перекрестном рандомизированном исследовании К. Gallicano и соавт. [24] 10 здоровых добровольцев (5 мужчин и 5 женщин) однократно принимали 400 мг ритонавира в течение 10 минут после завтрака без чеснока либо с 10 мг чеснока Natural Source без запаха. Они получили в общей сложности восемь доз экстракта чеснока (две капсулы по 5 мг) дважды в день в течение 4 дней. Ритонавир и седьмая доза чеснока вводились одновременно. Совместное введение чеснока незначительно уменьшало площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC $[0, \infty]$) на -17 % (90 % доверительный интервал [ДИ]: от -31 до 0 %; диапазон: от -46 до 68 %) и пиковую концентрацию ритонавира в плазме на -1 % (90 % ДИ: от -25 до 31 %; диапазон: от -51 до 136 %). Прием капсул, содержащих чеснок, в течение 4 дней существенно не изменил фармакокинетику однократной дозы ритонавира у здоровых добровольцев. Учитывая комплексное влияние ритонавира и чеснока на метаболизм ЛС, результаты этого исследования, по мнению авторов, не следует экстраполировать на пациентов, возможные взаимодействия еще предстоит оценить [24]. Причина подобных расхождений в настоящее время неясна. В статье М. Lagosche и соавт. [25] описаны два случая развития тяжелого поражения желудочно-кишечного тракта у ВИЧ-положительных пациентов, получавших лечение ритонавиром на фоне одновременного употребления пищевых добавок, содержащих чеснок. После отмены ритонавира и чеснока симптоматика купировалась, однако повторное назначение ритонавира в низких дозах без чеснока способствовало повторному клиническому проявлению симптоматики, что

свидетельствует о крайне низкой вероятности того, что причиной ее развития было повышение концентрации в сыворотке крови [25].

Таким образом, представленные результаты экспериментальных работ и клинических наблюдений свидетельствуют о необходимости соблюдать крайнюю осторожность и регулярно мониторировать состояние пациентов, принимающих одновременно продукты питания и (или) БАД, содержащие чеснок в больших количествах, с ЛС-субстратами CYP1 или антиретровирусными препаратами, такими как ритонавир и саквинавир [26, 27].

Также следует соблюдать крайнюю осторожность при одновременном применении других ЛС – субстратов изоферментов CYP450, показавших потенциальные взаимодействия с чесноком, например аторвастатин, изониазид, тиазидные диуретики (гидрохлортиазид), цикловспорин, пропранолол и др. [16–49].

Потенциальные фармакодинамические взаимодействия чеснока

В отчетах о клинических случаях было показано, что чеснок может влиять на функцию тромбоцитов и свертываемость крови, что приводит к увеличению риска кровотечения, что особенно актуально в случае одновременного его употребления с антиагрегантами и (или) антикоагулянтами [7, 50, 51]. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании К. Wojcikowski и соавт. [51] было показано, что прием внутрь препарата, содержащего 9,9 г чеснока, способствовал снижению на 12 % адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$), АДФ-индуцированная и коллаген-индуцированная агрегации тромбоцитов не изменялись [51].

В систематическом обзоре и метаанализе [52] было показано, что ЛС, содержащие чеснок, способствуют снижению артериального давления. Так, в среднем систолическое артериальное давление (САД) у людей, принимавших чеснок, снижалось на $4,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. по сравнению с плацебо ($n = 10$; $p = 0,001$). У пациентов с артериальной гипертензией снижение САД было еще более выраженным и составило $8,4 \pm 2,8$ мм рт. ст. ($n = 4$; $p < 0,001$), а диастолического артериального давления (ДАД) – $7,3 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($n = 3$; $p < 0,001$). Проведенный регрессионный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между исходным уровнем артериального давления в начале вмешательства и степенью его снижения в процессе наблюдения (САД: $R = 0,057$; $p = 0,03$; ДАД: $R = -0,315$; $p = 0,02$) [52]. Предположительно, данный эффект обусловлен прямым сосудорасширяющим действием чеснока за счет изменения активности калиевых каналов в эндотелии сосудов [7]. Таким образом, можно ожидать фармакодинамического взаимодействия продуктов, содержащих чеснок и антигипертензивных ЛС [7, 50–52].

В таблице суммированы потенциальные фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия ЛС и продуктов питания, содержащих чеснок [7, 16–52].

Таблица

Потенциальные взаимодействия ЛС при одновременном приеме с чесноком [7, 16–52]

ЛС	Механизм	Клинический эффект
Варфарин	Снижение синтеза тромбосана, угнетение функции тромбоцитов	Повышение риска кровотечений
Атенолол	Снижение активности лактатдегидрогеназы и креатинкиназы-MB в сыворотке крови и повышение их активности в сердечной мышце	Усиление кардиопротективных эффектов атенолола (?)
Пропранолол	Увеличение биодоступности и периода полувыведения, уменьшение клиренса и скорости выведения пропранолола	Повышение эффективности фармакотерапии, повышение риска развития НР
Каптоприл	Точно не установлен	Повышение эффективности антигипертензивной терапии и кардиопротективных эффектов
Тиазидные диуретики (гидрохлоротиазид)	Увеличение биодоступности и период полувыведения, уменьшение клиренса и константы скорости выведения	Усиление эффективности диуретической терапии; возможно, потребуются коррекция дозы диуретика
Аторвастатин	Ингибирование CYP3A4 и P-гликопротеина	Усиление перекисного окисления липидов, нарушение функции почек
Саквинавир	Снижение биодоступности за счет увеличения метаболизма в кишечнике, ингибирования P-гликопротеина	Потенциально возможно снижение эффективности терапии
Доцетаксел	Изменение метаболизма доцетаксела	Изменение клинической эффективности, совместно применение не рекомендуется
Глибенкламид	Точно не известен	Усиление гипогликемического действия, повышение риска развития Н
Изониазид	Ингибирование изоферментов CYP2E	Лабильность концентрации изониазида в сыворотке крови и эффективности фармакотерапии
Парацетамол	Усиление образования сульфата	Клиническая значимость неизвестна
Циклоспорин	Точно не известен	Потенциально возможно снижение эффективности терапии циклоспорином
Ритонавир	Ингибирование CYP3A4 ритонавиром приводит к замедлению метаболизма химических ингредиентов чеснока; ингибирование кишечного CYP3A4 химическими веществами, входящими в состав чеснока, и замедление локального метаболизма ритонавира	Повышение риска токсического поражения ЖКТ
Хлорзоксазон	Снижение на 39% отношения 6-гидроксихлорзоксазон (метаболит) / хлорзоксазон в сыворотке крови	Изменение эффективности фармакотерапии

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЛС – лекарственное (-ые) средство (-а), НР – нежелательная (-ые) реакция (-и), CYP – цитохром P450.

Заключение

Таким образом, представленные в данной статье данные свидетельствуют о том, что ЛС могут потенциально взаимодействовать с продуктами, содержащими чеснок. И хотя большинство источников описывают результаты исследований *in vitro* и на животных, следует соблюдать большую осторожность и проводить регулярный мониторинг состояния пациента вследствие потенциально возможных изменений эффективности терапии и повышения рисков развития НР, что особенно актуально для ЛС с узкой широтой терапевтического действия (антикоагулянты, антиретровирусные ЛС и т.д.).

Список литературы / References

1. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Аляутдинова И.А., Эбзеева Е.Ю. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. Фарматека. 2020. Т. 27. № 5. С. 77–84. Sychev D. A., Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Pereverzev A. P., Ostroumova T. M., Klepikova M. V., Alyautdinova I. A., Ebzeeva E. Yu. Drug-induced diseases: epidemiology and urgency of the problem. Pharmateca. 2020. V. 27. No. 5. P. 77–84. [In Russ.] DOI: 10.18565/pharmateca.2020.5.77–84.
2. Angamo M.T., Chalmers L., Curtin C. M., Bereznicli L. R. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. Drug Saf. 2016; 39 (9): 847–57. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0444-7>
3. Hakkarainen K.M., Gyllenstein H., Jonsson A. K., et al. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events: a population-based medical record study of 4970 adults. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78 (1): 170–83. <https://doi.org/10.1111/bcp.12314>

4. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp.
5. Koziolek M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, Hoad CL, Jedamzik P, Madla CM, Maliepaard M, Marciani L, Maruca A, Parrott N, Pávek P, Porter CJH, Reppas C, van Riel-Nales D, Rubbens J, Statelova M, Trevaskis NL, Valentová K, Vertzoni M, Cepo DV, Corsetti M. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. Eur J Pharm Sci. 2019 Jun 15; 134: 31–59. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.04.003.
6. O'Shea JP, Holm R, O'Driscoll CM, Griffin BT. Food for thought: formulating away the food effect – a PEARL review. J Pharm Pharmacol. 2019 Apr; 71 (4): 510–535. DOI: 10.1111/jphp.12957.
7. Aviello G, Abenavoli L, Borrelli F, Capasso R, Izzo AA, Lembo F, Romano B, Capasso F. Garlic: empiricism or science? Nat Prod Commun. 2009 Dec; 4 (12): 1785–96.
8. Amagase H, Petesch BL, Matsuura H, Kasuga S, Itakura Y. Intake of garlic and its bioactive components. J Nutr. 2001 Mar; 131 (3s): 955S–62S. DOI: 10.1093/jn/131.3.955S.
9. Nagini S. Cancer chemoprevention by garlic and its organosulfur compounds-panacea or promise? Anticancer Agents Med Chem. 2008 Apr; 8 (3): 313–21. DOI: 10.2174/187152008783961879.
10. Seki T, Hosono T, Hosono-Fukao T, Inada K, Tanaka R, Ogihara J, Ariga T. Anti-cancer effects of diallyl trisulfide derived from garlic. Asia Pac J Clin Nutr. 2008; 17 Suppl 1: 249–52.
11. Raghu R, Lu KH, Sheen LY. Recent Research Progress on Garlic (dà suàn) as a Potential Anticarcinogenic Agent Against Major Digestive Cancers. J Tradit Complement Med. 2012 Jul; 2 (3): 192–201. DOI: 10.1016/s2225-4110(16)30099-2.
12. Münchberg U, Anwar A, Mecklenburg S, Jacob C. Polysulfides as biologically active ingredients of garlic. Org Biomol Chem. 2007 May 21; 5 (10): 1505–18. DOI: 10.1039/b703832a.
13. Block E. The chemistry of garlic and onions. Sci Am. 1985 Mar; 252 (3): 114–9. DOI: 10.1038/scientificamerican0385-114.
14. Omar SH, Al-Wabel NA. Organosulfur compounds and possible mechanism of garlic in cancer. Saudi Pharm J. 2010; 18 (1): 51–58. DOI: 10.1016/j.jsps.2009.12.007.

15. Nasir A Siddiqui, Ramzi A Mothana and Perwez Alam. Quantitative determination of alliin in dried garlic cloves and products by high-performance thin-layer chromatography. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* August 2016; 15 (8): 1759–1765. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v15i8.23>
16. Kishimoto R, Ueda M, Yoshinaga H, Goda K, Park SS. Combined effects of ethanol and garlic on hepatic ethanol metabolism in mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1999 Jun; 45 (3): 275–86. DOI: 10.3177/jnsv.45.275.
17. Foster BC, Foster MS, Vandenhoek S, Krantis A, Budzinski JW, Arnason JT, Gallicano KD, Choudhri S. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J Pharm Pharm Sci*. 2001 May-Aug; 4 (2): 176–84.
18. Jin L, Baillie TA. Metabolism of the chemoprotective agent diallyl sulfide to glutathione conjugates in rats. *Chem Res Toxicol*. 1997 Mar; 10 (3): 318–27. DOI: 10.1021/tx9601768.
19. Teyssier C, Guenot L, Suschetel M, Siess MH. Metabolism of diallyl disulfide by human liver microsomal cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases. *Drug Metab Dispos*. 1999 Jul; 27 (7): 835–41.
20. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging*. 2005; 22 (6): 525–39. DOI: 10.2165/00002512-200522060-00006.
21. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Sep; 72 (3): 276–87. DOI: 10.1067/mcp.2002.126913.
22. Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Nov; 51 (11): 1386–97. DOI: 10.1002/mnfr.200700072.
23. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 15; 34 (2): 234–8. DOI: 10.1086/324351.
24. Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55 (2): 199–202. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01736.x.
25. Laroche M, Choudhuri S, Gallicano K, Foster B. Severe gastrointestinal toxicity with concomitant ingestion of ritonavir and garlic. *The Canadian Journal of Infectious Diseases*. 1998; 9: 471.
26. Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL. Potential Interactions Between Alternative Therapies and Warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2000; 57: 13.
27. Avula PR, Asdaq SM, Asad M. Effect of aged garlic extract and S-allyl cysteine and their interaction with atenolol during isoproterenol induced myocardial toxicity in rats. *Indian J Pharmacol*. 2014 Jan-Feb; 46 (1): 94–9. DOI: 10.4103/0253-7613.125185.
28. Wojcikowski K, Myers S, Brooks L. Effects of garlic oil on platelet aggregation: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Platelets*. 2007 Feb; 18 (1): 29–34. DOI: 10.1080/09537100600800636.
29. Asdaq SMB, Inamdar MN. Interaction of propranolol with garlic in Biochemical and Histological Changes in rat. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2009; 8 (3): 201–7.
30. Adhikari A, Indu R, Sur TK, Banerjee D, Das AK. Is Garlic a Safe Remedy: An Overlook Herb Drug Interaction? *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*. 2015; 3: 622–32.
31. Wang Y, Zou M, Zhao N, Ren J, Zhou H, Cheng G. Effect of diallyl trisulfide on the pharmacokinetics of nifedipine in rats. *J Food Sci*. 2011; 76: 30–4.
32. Asdaq SM, Inamdar MN. Potential of garlic and its active constituent, S-allyl cysteine, as antihypertensive and cardioprotective in presence of captopril. *Phytomedicine*. 2010 Nov; 17 (13): 1016–26. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.07.012.
33. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res*. 1992 Nov; 33 (11): 1569–82.
34. Reddy GD, Reddy AG, Rao GS, Haritha C, Jyothi K. Interaction study on garlic and atorvastatin with reference to nephrotoxicity in dyslipidaemic rats. *Toxicol Int*. 2010 Jul; 17 (2): 90–3. DOI: 10.4103/0971-6580.72678.
35. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 15; 34 (2): 234–8. DOI: 10.1086/324351.
36. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 15; 34 (2): 234–8. DOI: 10.1086/324351.
37. Kraus LA, Samuel SK, Schmid SM, Dykes DJ, Waud WR, Bissery MC. The mechanism of action of docetaxel (Taxotere) in xenograft models is not limited to bcl-2 phosphorylation. *Invest New Drugs*. 2003 Aug; 21 (3): 259–68. DOI: 10.1023/a:1025436307913.
38. Frenkel M, Gupta A. Nutritional Supplements and Docetaxel: Avoid or Combine? *Journal of the Society for Integrative Oncology*. 2010; 8: 120–25.
39. Luzzi L, Pozzo G. Glibenclamide: an old drug with a novel mechanism of action? *Acta Diabetol*. 1997 Dec; 34 (4): 239–44. DOI: 10.1007/s005920050081.
40. Poonam T, Prakash GP, Kumar LV. Influence of *Allium sativum* extract on the hypoglycemic activity of glibenclamide: an approach to possible herb-drug interaction. *Drug Metabol Drug Interact*. 2013; 28 (4): 225–30. DOI: 10.1515/dmdi-2013-0031.
41. Timmins GS, Deretic V. Mechanisms of action of isoniazid. *Mol Microbiol*. 2006 Dec; 62 (5): 1220–7. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05467.x.
42. Dhamija P, Malhotra S, Pandhi P. Effect of oral administration of crude aqueous extract of garlic on pharmacokinetic parameters of isoniazid and rifampicin in rabbits. *Pharmacology*. 2006; 77 (2): 100–4. DOI: 10.1159/000093285.
43. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005 Jan-Feb; 12 (1): 46–55. DOI: 10.1097/00045391-200501000-00008.
44. Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005 Feb; 19 (1): 1–16. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2004.00301.x.
45. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000 May; 47 (2–3): 119–25. DOI: 10.1016/s0162-3109(00)00192-2.
46. Emidicineshealth. Garlic medicine health. Available at <http://www.emed-icinehealth.com/garlic-page3/vitamins-supplements.htm> [accessed: 10.08.2021].
47. Liu YC, Lo YK, Wu SN. Stimulatory effects of chlorzoxazone, a centrally acting muscle relaxant, on large conductance calcium-activated potassium channels in pituitary GH3 cells. *Brain Res*. 2003 Jan 3; 959 (1): 86–97. DOI: 10.1016/s0006-8993(02)03730-7.
48. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging*. 2005; 22 (6): 525–39. DOI: 10.2165/00002512-200522060-00006.
49. Berginc K, Kristl A. The effect of garlic supplements and phytochemicals on the ADME properties of drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Mar; 8 (3): 295–310. DOI: 10.1517/17425255.2012.659662.
50. Macan H, Uykipang R, Alconcel M, Takasu J, Razon R, Amagase H, Niihara Y. Aged garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. *J Nutr*. 2006 Mar; 136 (3 Suppl): 793S–795S. DOI: 10.1093/jn/136.3.793S.
51. Mohammed Abdul MI, Jiang X, Williams KM, Day RO, Roufogalis BD, Liauw WS, Xu H, McLachlan AJ. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *Br J Pharmacol*. 2008 Aug; 154 (8): 1691–700. DOI: 10.1038/bjp.2008.210.
52. Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P, Sullivan T. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008 Jun 16; 8: 13. DOI: 10.1186/1471-2261-8-13.

Статья поступила / Received 25.08.21

Получена после рецензирования / Revised 20.09.21

Принята в печать / Accepted 22.09.21

Сведения об авторах

Переверзев Антон Павлович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: acchirurg@mail.ru. eLibrary SPIN: 4842–3770. ORCID: 0000–0001–7168–3636

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910–6585. ORCID: 0000–0002–0795–8225

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Антон Павлович Переверзев. E-mail: acchirurg@mail.ru

About authors

Pereverzev Anton P., PhD Med, associate professor at Dept of Therapy and Polymorbid Pathology¹. E-mail: acchirurg@mail.ru. eLibrary SPIN: 4842–3770. ORCID: 0000–0001–7168–3636

Ostroumova Olga D., DM Sci, professor, head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology¹, professor at Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910–6585. ORCID: 0000–0002–0795–8225

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Anton P. Pereverzev. E-mail: acchirurg@mail.ru

Для цитирования: Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Потенциальное взаимодействие лекарственных средств и чеснока. *Медицинский алфавит*. 2021; (29): 47–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-47-51>

For citation: Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. Potential drug interactions with garlic. *Medical alphabet*. 2021; (29): 47–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-47-51>

