

Interakcje leków z pożywieniem

Drug-food interaction

Katarzyna Korzeniowska, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinińskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wpływ pożywienia na organizm rozpatruje się obecnie wielokierunkowo. Prawidłowe odżywianie wpływa na stan zdrowie (samopoczucie, vitalność). Odpowiednio dobrany sposób odżywiania jest obecnie elementem terapii wielu schorzeń, np. choroby przewodu pokarmowego, choroby układu sercowo-naczyniowego. Jednak pewne składniki pokarmu mogą zmieniać działania leków na poziomie różnych procesów farmakokinetycznych (uwalnianie z tabletek, wchłanianie, dystrybucja i eliminacja leku), co może nieść istotne następstwa kliniczne: brak lub zmniejszenie efektów terapeutycznych albo wystąpienie niebezpiecznych działań. Czasami dochodzi również do synergicznego działania leku i składników żywności. (*Farm Współ* 2008; 1: 24-30)

Słowa kluczowe: interakcje, pożywienie

Summary

The influence of food on organism is considered in many aspects. The adequate nutrition influences on health state (general feeling, vitality).

The suitable kind of nutrition is a component of therapy of many diseases (gastrointestinal diseases, cardiovascular disease). Although certain food elements can change the drug action by influence on pharmacokinetic (liberation, absorption, distribution and elimination) what may cause essential clinical implication: lack or reduction of therapeutic effects or appearance dangerous action. Sometimes we can observe synergistic action of drugs with food. (*Farm Współ* 2008; 1: 24-30)

Keywords: interaction, nutrition

Wpływ pożywienia na wchłanianie leków

Pokarm może opóźniać, przyspieszać lub nie zmieniać wchłaniania leku. Wzajemne oddziaływanie zachodzi przede wszystkim, gdy lek spożywany jest około 1,5 h przed posiłkiem, w trakcie lub w ciągu 2 h po jego spożyciu.

Interakcje na etapie wchłaniania zależą też od ilościowego i jakościowego składu pokarmu:

- posiłki bogatotłuszczowe mogą przyspieszać i zwiększać wchłanianie wielu leków, przede wszystkim o dużej lipofilności (leki p-grzybicze, leki psychotropowe, β -blokery);
- standardowy posiłek (zawierający zwłaszcza dużo

węglowodanów) może w wielu przypadkach opóźnić lub zmniejszyć wchłanianie leku;

- związki wielkocząsteczkowe, polisacharydy i białka adsorbują leki, powodując zmniejszenie i (lub) zwolnienie ich wchłaniania;
- produkty zawierające duże ilości jonów wapniowych (produkty mleczne) mogą zmniejszyć lub nawet całkowicie uniemożliwić wchłanianie niektórych leków (np. fluorochinolony i tetracykliny), ponieważ tworzą z nimi sole wapnia, które są nierozpuszczalne w wodzie;
- tanina zawarta w herbacie zmniejszenia wchłaniania doustnych preparatów żelaza;
- soki cytrusowe (zwłaszcza sok pomarańczowy)

Tabela 1. Przykłady interakcji leków z pokarmem w procesie wchłaniania [1,3,5,6,8]

LEK	SKŁADNIK POKARMU	KONSEKWENCJE KLINICZNE INTERAKCJI
aluminium	kwask cytrynowy	↑wchłaniania Al = <i>ryzyko toksycznego działania na O.U.N.</i>
azithromycin	każdy posiłek, zwłaszcza zawierający duże ilości węglowodanów	↓wchłaniania leku → ↓ stężenia leku we krwi = <i>brak lub zmniejszenie skuteczności terapii</i>
B-adrenolityki: alprenolol atenolol metoprolol oksprenolol pindolol propranolol sotalol	pokarmy bogatotłuszczowe	↑wchłaniania leków → ↑ stężenia leków we krwi = <i>bradykardia, zaburzenia przewodzenia serca, hipotonia, niewydolność serca</i>
chinapryl	posiłki bogatotłuszczowe	↓wchłaniania leku → ↓ stężenia leku we krwi = <i>brak lub zmniejszenie efektów terapeutycznych</i>
erytromycyna	soki cytrusowe	↓wchłaniania leku → ↓ stężenia leku we krwi = <i>brak lub zmniejszenie skuteczności terapii</i>
fenytoina	skrobia kukurydziana, olej kokosowy, kazeiny, karagen	↓wchłaniania leku → ↓ stężenia leku we krwi = <i>brak lub zmniejszenie skuteczności terapii</i>
fluorochinolony cyprofloksacyna norfloksacyna	produkty mleczne	↓wchłaniania leków → ↓ stężenia leków we krwi = <i>brak lub zmniejszenie skuteczności terapii</i>
glikozydy naparstnicy	błonnik	↓wchłaniania leków → ↓ stężenia leków we krwi = <i>brak lub zmniejszenie efektów terapeutycznych</i>
gryzeofulwina	pokarmy bogatotłuszczowe	↑wchłaniania leku → ↑ stężenia leku we krwi = <i>reakcje alergiczne, bóle głowy, bezsenność, zmęczenie, suchość błony śluzowej jamy ustnej</i>
pefloksacyna	każdy posiłek, zwłaszcza bogaty w węglowodany	↓wchłaniania leku → ↓ stężenia leku we krwi = <i>brak lub zmniejszenie efektów terapeutycznych</i>
teofilina	papryka, tłuszcz pokarmowy	↑wchłaniania leków → ↑ stężenia leku we krwi = <i>tachykardia, zaburzenia rytmu serca, pobudzenie psychoruchowe, niepokój, hipotonia, zaburzenia snu, bóle głowy, skurcze mięśni</i>
tetracykliny	produkty mleczne	↓wchłaniania leków → ↓ stężenia leków we krwi = <i>brak lub zmniejszenie efektów terapeutycznych</i>
trójpierścieniowe leki p-depresyjne	błonnik	↓wchłaniania leków → ↓ stężenia leków we krwi = <i>brak lub zmniejszenie efektów terapeutycznych</i>
trójpierścieniowe leki p-depresyjne	posiłki z dużą zawartością tłuszczów	↑wchłaniania leków → ↑ stężenia leku we krwi = <i>tachykardia, napady drgawek, pobudzenie, zaburzenia świadomości, hipotonia, rozszerzenie źrenic</i>
warfaryna	warzywa kapustne i inne produkty żywnościowe zawierające dużo witaminy K	↑wchłaniania witaminy K → ↑ stężenia witaminy K we krwi = <i>wzrost ryzyka powstania zakrzepów i innych powikłań (zator tętnicy płucnej, udar mózgu, zawał serca)</i>
witamina A	olestra	↓wchłaniania leku → ↓ stężenia leku we krwi = <i>brak lub zmniejszenie efektów terapeutycznych</i>
witamina E	olestra	↓wchłaniania leku → ↓ stężenia leku we krwi = <i>brak lub zmniejszenie efektów terapeutycznych</i>
żelazo	tanina	↓wchłaniania leków → ↓ stężenia leku we krwi = <i>brak lub zmniejszenie efektów terapeutycznych</i>

mogą adsorbować niektóre antybiotyki (erytromycyna, benzylopenicylina) utrudniając ich wchłanianie;

- produkty zawierające błonnik (np. płatki owsiane, chleb razowy, otręby) powodują adsorpcję preparatów naparstnicy oraz trójpierścieniowych leków antydepresyjnych;
- pożywienie zawierające soki owocowe, mięso, ryby i sery powoduje zakwaszenie treści żołądkowo-jelitowej zwiększając wchłanianie leków o charakterze kwaśnym;
- dieta jarska powoduje alkalizację treści żołądkowo-jelitowej ułatwiając wchłanianie leków zasadowych, a utrudniając wchłanianie leków kwaśnych.

Wszystkie leki, których wchłanianie jest zaburzone w wyniku interakcji z różnymi składnikami żywności, powinny być zażywane na pusty żołądek, najlepiej 2 godziny, a co najmniej 1 godzinę, przed jedzeniem oraz nie wcześniej niż 2 godziny po spożyciu posiłku. Wydaje się, że jest to wystarczająco długi okres, żeby nie doszło do istotnych interakcji leku z posiłkiem, który może zmniejszyć lub zwiększyć jego wchłanianie.

Wpływ pożywienia na dystrybucję leków

Niektóre składniki pokarmu mogą wpływać na proces dystrybucji. Wolne kwasy tłuszczowe (pośliki bogatotłuszczowe), które przedostają się z pożywienia do krwi, wiązane są przez określone białka, z którymi wiąże się także wiele leków. Dochodzi wówczas do rywalizacji pomiędzy kwasami tłuszczowymi a cząsteczkami wprowadzanego preparatu leczniczego, w efekcie czego część leku pozostaje niezwiązana i tym samym wzrasta siła jego działania i toksyczność. Do leków silnie wiążących się z białkami osocza należą między innymi NLPZ. Blokada części białek transportowych może być wywołana nie tylko dietą bogatotłuszczową, ale także głodzeniem lub redukowaniem tkanki tłuszczowej, bowiem wówczas dochodzi również do silnego wzrostu poziomu wolnych kwasów tłuszczowych we krwi.

Wpływ pożywienia na metabolizm leków

Od rodzaju i szybkości przemian leków zależy nie tylko siła ich działania, ale również wystąpienie działań niepożądanych i toksycznych.

Poza czynnikami fizjologicznymi (wiek, płeć)

i patologicznymi (choroba) w oddziaływaniu na cykl ustrojowych przemian leków w należy również uwzględniać czynniki żywieniowe, np.:

- zahamowanie metabolizmu tyraminy zawartej w pokarmach poddanych fermentacji przez inhibitory monoamnioksydazy, furazolidon czy isoniazyd (ryzyko przełomu nadciśnieniowego),
- jakościowy i ilościowy niedobór białek zmniejsza aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby (zwiększenie toksyczności leków),
- jednorazowe spożycie dużej ilości alkoholu powoduje zahamowanie aktywności enzymów metabolizujących leki,
- przewlekłe nadużywanie alkoholu indukuje enzymy wątrobowe,
- obecność pożywienia w przewodzie pokarmowym osłabia metabolizm wielu leków w ścianie jelita i w wątrobie przed dotarciem do krążenia ogólnego, czyli efekt pierwszego przejścia (np. paracetamol, metoprolol),
- przyjmowania leków, szczególnie antybiotyków może prowadzić do niekorzystnych zmian w składzie mikroflory bakteryjnej, co może być przyczyną ich upośledzonej biotransformacji.

Interakcje składników pokarmowych z lekami zależą również od tego, czy są one metabolizowane przy współdziałaniu tych samych enzymów **cytochromu P-450**.

Do najbardziej udokumentowanych przypadków tego typu interakcji należy proces oddziaływania soku grejpfrutowego na metabolizm wielu leków (np. blokery kanału wapnia, statyny, cyklosporyna). Sok grejpfrutowy zawiera w swoim składzie duże stężenie różnych flawonoidów, które w wątrobie metabolizowane są przez tę samą rodzinę enzymów cytochromu P-450, co niektóre przyjmowane preparaty farmakologiczne. Efektem hamowania czynności układu enzymatycznego jest wzrost stężenia leków w krwi. W wielu przypadkach działanie danego preparatu może wzrosnąć nawet kilkukrotnie i wywołać niebezpieczne skutki toksyczne.

Wpływ pożywienia na wydalanie leków

Na wydalanie leków przez nerki mają wpływ: przesączanie kłębuszkowe, resorpcja zwrotna oraz wydalanie kanalikowe. Wchłaniane zwrotnie z moczem do krążenia ogólnego są niezdysonowane i rozpuszczalne w lipidach cząstki leku. Proces ten zależy od odczynu

Tabela 2. Przykłady interakcji leków z pokarmem w procesie metabolizmu [1,2,5,6]

LEK	SKŁADNIK POKARMU	KONSEKWENCJE KLINICZNE INTERAKCJI
benzodwuzepiny: midazolam triazolam	sok grejpfrutowy	↓metabolizmu leków →↑ stężenia leku we krwi = <i>ryzyko depresji oddechowo-krażeniowej</i>
blokery kanału wapniowego: felodypina nifedypina nimodypina nitrendypina werapamil	sok grejpfrutowy	↓metabolizmu leków →↑ stężenia leku we krwi = <i>hipotonia ortostatyczna, bóle głowy</i>
cyklosporyna	sok grejpfrutowy	↓metabolizmu leków →↑ stężenia leków we krwi = <i>wzrost stężenia kreatyniny wzrost RR, miopatia, drgawki, drżenie kończyn, bóle głowy, zaburzenia miesiączkowania</i>
cyzapryd	sok grejpfrutowy	↓metabolizmu leków → ↑ biodostępności leku w organizmie = <i>biegunka, bóle brzucha, hipotonia, częstoskurcz komorowy, senność</i>
inhibitory monoamino- oksydazy (MOA)	produkty zawierające tyraminę (np. sery, ryby, wątroba)	↓metabolizmu tyraminy → <i>pobudzenie psychoruchowe, gwałtowny ↑ RR, udar krwotoczny mózgu, tachykardia</i>
isoniazyd	produkty zawierające tyraminę (np. sery, ryby, wątroba)	↓metabolizmu tyraminy → <i>pobudzenie psychoruchowe, gwałtowny ↑ RR, udar krwotoczny mózgu, tachykardia</i>
lowastyna	sok grejpfrutowy	↓metabolizmu leków →↑ stężenia leku we krwi = <i>miopatia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje alergiczne, zaburzenia snu, ↑ CPK, ↑ amniotferaz</i>
simwastatyna	sok grejpfrutowy	↓metabolizmu leków → ↑stężenia leku we krwi = <i>miopatia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje alergiczne, zaburzenia snu, ↑ CPK, ↑ amniotferaz</i>
teofilina	smażone lub grillowane mięso	↑ metabolizmu → ↓stężenia leku we krwi = <i>brak lub zmniejszenie efektów terapeutycznych</i>

Tabela 3. Przykłady interakcji leków z pokarmem w procesie wydalania [5,6,7]

LEK	SKŁADNIK POKARMU	KONSEKWENCJE KLINICZNE INTERAKCJI
lit	ograniczenie spożycia sodu	↑ reabsorpcji leku w = <i>hipotonia, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, bóle głowy, depresja, zaburzenia snu i widzenia</i>

moczu, który może ulec zmianie w zależności od rodzaju spożywanego pokarmu.

Za pośrednictwem tego mechanizmu regulować można nerkowe wydalanie środków leczniczych, a tym samym zmieniać intensywność i czas ich działania:

- Dieta zakwaszająca (np. owoce cytrusowe, mięso,

ryby, sery) powoduje zwiększenie resorpcji zwrotnej a przez to zmniejszenie wydalania leków o odczynie kwaśnym – barbiturany, NLPZ, sulfonamidy. Odczyn kwaśny moczu sprzyja natomiast wydalaniu leków o charakterze zasadowym – chinina, chinidyna, kodeina, morfina, teofilina.

Tabela 4. Przykłady synergizmu leków z pokarmem [1,4]

LEK	SKŁADNIK POKARMU	KONSEKWENCJE KLINICZNE INTERAKCJI
amiloryd	sole potasowe	synergistyczne działanie dwóch czynników → ↑ stężenie potasu we krwi = zaburzenia rytmu serca, osłabienie mięśni, parestezje kończyn, senność, splątanie, bóle głowy
aminofenazon	kofeina	synergizm hiperaddycyjny = ↑ działania p-bólowego aminofenazonu
aminofilina	kofeina	synergistyczne działanie dwóch czynników = bóle głowy, niepokój, pobudzenie, zaburzenia snu, drżenie mięśniowe, tachykardia
cyklosporyna	ograniczenie spożycia sodu	nasilenie nefrotoksyczne działania leku = niewydolność nerek
furosemid	lukrecja	synergistyczne działanie dwóch czynników - ↓ stężenie potasu we krwi = zaburzenia rytmu serca, bóle i kurcze mięśni, porażenia
glikozydy naparstnicy	lukrecja	synergistyczne działanie dwóch czynników - ↓ stężenie potasu we krwi = zaburzenia rytmu serca
inhibitory konwertazy angiotensyny: enalapryl, kaptopryl	sole potasowe	synergistyczne działanie dwóch czynników → ↑ stężenie potasu we krwi = zaburzenia rytmu serca, osłabienie mięśni, parestezje kończyn, senność, splątanie, bóle głowy
inhibitory konwertazy angiotensyny: enalapryl, kaptopryl	ograniczenie spożycia sodu	synergistyczne działanie dwóch czynników → ↑ ryzyko uszkodzenia nerek
kofeina	kofeina	synergistyczne działanie = pobudzenia o.u.n., bóle głowy, bezsenność, zaburzenia koncentracji, zanurzenia rytmu serca, tachykardia, objawy dyspeptyczne
kwas acetylosalicylowy	kofeina	synergizm hiperaddycyjny = ↑ działania p-bólowego kwasu acetylosalicylowego
NLPZ: diklofenac, indometacyna, piroksykam	ograniczenie spożycia sodu	synergistyczne działanie dwóch czynników → ↑ ryzyko uszkodzenia nerek
spironalaktony	sole potasowe	synergistyczne działanie → ↑ stężenia potasu we krwi = zaburzenia rytmu serca, bóle głowy, senność, splątanie, osłabienie mięśniowe, parestezje
teofilina	kofeina	synergizm hiperaddycyjny = tachykardia, zaburzenia rytmu serca, pobudzenie psychoruchowe, niepokój, hipotonia, zaburzenia snu, bóle głowy, skurcze mięśni
triamteren	sole potasowe	synergistyczne działanie → ↑ stężenia potasu we krwi = zaburzenia rytmu serca, bóle głowy, senność, splątanie, osłabienie mięśniowe, parestezje

- Dieta alkalinizująca mocz (np. produkty mleczne, większość owoców) powoduje zwiększenie resorpcji zwrotnej a przez to zmniejszenie wydalania leków o odczynie zasadowym, nasila natomiast wydalaniu leków o charakterze kwaśnym.
- Zbyt restrykcyjne ograniczenie spożycia soli kuchennej zalecane w leczeniu chorób układu krążenia i w profilaktyce chorób nowotworowych zwłaszcza u chorych po 60 roku życia może być przyczyną zaburzeń czynności nerek.

Działanie synergistyczne leków z pokarmem

Poza interakcjami w fazie farmakokinetycznej znane są również oddziaływania wynikające z synergizmu składników żywności z lekami, w których dany środek leczniczy spożyty jednocześnie lub w krótkim odstępie czasu z określonymi składnikami pokarmowymi wyraźnie potęguje swoje działanie na przykład:

- Synergizm pomiędzy kofeiną i kwasem acetylosalicylowym. Działanie kwasu acetylosalicylowego i kofeiny podanych równocześnie jest o wiele silniejsze niż przyjętych oddzielnie. Kwas acetylosalicylowy i kofeina w różny sposób oddziałują na biochemiczne przekazywanie procesów bólowych.
- Synergizm pomiędzy kofeiną i teofiliną. Działanie to wynika z podobnej budowy chemicznej obu związków, przez co mają one podobny punkt uchwytu i mechanizm działania w organizmie. Stosowanie preparatów teofiliny przez chorych spożywających 2-3 filiżanki kawy dziennie, może spowodować u nich wystąpienie objawów niepożądanych leku.

Niektóre składniki pokarmowe zwiększają z kolei ryzyko wystąpienia u chorego objawów niepożądanych, do których lek i składnik żywności prowadzą często w odmiennych mechanizmach: - Lukrecja stosowana jako środek wykrztuśny i przeczyszczający może powodować niedobór potasu w organizmie, prawdopodobnie poprzez zwiększenie wydalania tego pierwiastka przez nerki. Stwarza to potencjalną możliwość bardzo niebezpiecznych interakcji z niektórymi lekami (preparaty naparstnicy, diuretyki pętlowe).

- Używanie substytutów soli kuchennej (NaCl) zawierających sole potasowe, przez chorych leczonych diuretykami oszczędzającymi potas lub inhi-

bitorami konwertazy angiotensyny, prowadzi do wzrostu stężenia jonu potasowego we krwi.

- Ograniczenie spożycia soli kuchennej, zwłaszcza u chorych po 60 roku życia leczonych NLPZ lub inhibitorami konwertazy angiotensyny, może w wyniku sumowania się działania nefrotoksycznego zwiększać ryzyko wystąpienia niewydolności nerek.

Jak zmniejszyć u chorego ryzyko interakcji pomiędzy lekami a składnikami żywności? Należy podkreślić, że skuteczne i bezpieczne leczenie nie jest możliwe bez udzielenia informacji o tym, jak pacjent ma zażywać leki. Zalecenia te nie mogą sprowadzać się tylko do podania wskazówek: ile razy i o jakich porach w ciągu dnia oraz w jakich dawkach chory ma przyjmować lek. Chorego poinformować należy również i o tym, czy lek(i) ma zażywać na czczo i ile czasu przed lub po jedzeniu (albo w czasie jedzenia) oraz czym powinien popijać. W niektórych przypadkach konieczna jest również informacja, jakich pokarmów chory powinien unikać w trakcie leczenia. Aby uniknąć interakcji pomiędzy lekiem a żywnością należy przestrzegać następujących zasad:

- Leki należy popijać wodą (1 szklanka), ponieważ herbata, kawa, mleko mogą zmieniać wchłanianie leków, natomiast sok grejpfrutowy zaburzać ich metabolizm. Należy unikać gorących płynów, ponieważ wysoka temperatura może osłabić skuteczność wielu środków leczniczych.
- Bezwzględnie przeciwwskazane jest zażywanie leków równocześnie z napojami alkoholowymi.
- Jeśli nie zaleca tego producent środka leczniczego lub lekarz nie należy zażywać leku tuż przed, w trakcie lub bezpośrednio po jedzeniu, ponieważ może to zmienić działanie leków. Jeśli posiłek zaburza działanie leku należy go zażywać 1-2 godziny przed lub 2 godziny po posiłku. Należy unikać równoczesnego przyjmowania leków z preparatami witaminowo- mineralnymi, ponieważ połączenie to zaburzać może wchłanianie wielu leków [3,5].

Adres do korespondencji:

Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

Piśmiennictwo

1. Adamska-Dyniewska H. Znaczenie interakcji leków w leczeniu nadciśnienia. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4(1).
2. Gawrońska-Szklarz B. Polimorfizm genów enzymów biorących udział w metabolizmie leków. *Problemy Terapii Monitorowanej* 2000; 11: 14-25.
3. Jarosz M, Dzieniszewski J. Interakcje leki a żywność - ważny problem kliniczny. *Służba Zdrowia* 2000; 78-79: 2971-2.
4. Jarosz M, Wolnicka K, Dzieniszewski J, Lachowicz A. Analiza ryzyka interakcji pomiędzy żywnością a lekami w wybranych grupach chorych – badania pilotażowe. *Żyw Człow Metab* 2002; 29(1/2): 29-42.
5. Jarosz M, Dzieniszewski J. Interakcje leków z żywnością i alkoholem. Warszawa: Wydawnictwo Medyczne BORGIS; 2004.
6. Kostowski W, Herman Z H. Farmakologia. Podstawy Farmakoterapii. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003: 478-96.
7. Orzechowska-Juzwenko K. Farmakologia Kliniczna. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006.
8. Orzechowska-Juzwenko K, Wiela-Hojeńska A. Kliniczne znaczenie monitorowania niepożądanych interakcji leków z żywnością. *Herba Polonica* 2006; 52(3): 26-27.