

Znaczenie interakcji leków i pożywienia w racjonalnej farmakoterapii

The significance of drug and food interactions for rationale pharmacotherapy

Arkadiusz Styszyński¹, Marta Lewandowicz¹, Roma Krzywińska-Siemaszkó¹,
Agnieszka Neumann-Podczaska², Katarzyna Wieczorowska-Tobis¹

¹ Pracownia Geriatrii, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Katedra Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wśród interakcji leków interakcjom leków z pożywieniem poświęca się najmniej uwagi. W związku z tym – poza nielicznymi – nie są one powszechnie znane. W pracy zaprezentowano przykłady tych interakcji oraz przedstawiono związane z nimi zagrożenia. *Geriatrics 2016; 10: 184-188.*

Słowa kluczowe: osoby starsze, interakcje leków, pożywienie, warfaryna

Abstract

Among all drug interactions those between drug and food are the least studied. They are thus commonly unknown, with only few exceptions. The paper presents such interactions and resulting challenges. *Geriatrics 2016; 10: 184-188.*

Keywords: older individuals, drug interactions, food, warfarin

Proces starzenia, choć nie powoduje chorób, to jednak toruje im drogę. Stąd wśród osób starszych niewiele jest zdrowych; większość ma kilka przewlekłych patologii. Do najbardziej rozpowszechnionych schorzeń w populacji osób starszych należą choroba zwyrodnieniowa stawów i miażdżycy (do 80% w grupie wiekowej 80 i więcej lat [80+]) oraz nadciśnienie tętnicze (do 65% w grupie wiekowej 80+). Jednak do typowych patologii, których ryzyko narasta z wiekiem należą też m.in. niewydolność serca, choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, cukrzyca czy niedoczynność tarczycy [1].

Pomimo dużej częstości występowania wspomnianych patologii nieodłącznym elementem geriatrici jest występowanie wielkich zespołów geriatrycznych (WZG). Są to np. zaburzenia mobilności i upadki, niedożywienie, zaburzenia wzroku i słuchu, nietrzymanie moczu i stolca czy depresja i demencja [2]. Należy do nich także jatrogenny zespół geriatryczny. Wśród

jego przyczyn wymienia się m.in. interakcje lekowe. Przyjmując jako kryterium mechanizm można je podzielić na 3 rodzaje:

- interakcje lek-lek – wspólne stosowanie leków wywołuje inny efekt od spodziewanego w wyniku zmian farmakokinetyki i/lub farmakodynamiki – często jest to nasilenie ryzyka działań ubocznych (np. nasilenie ryzyka działań ubocznych statyn przez felodypinę)
- interakcje lek-choroba – stosowanie leku wpływa na nasilenie objawów występującej u pacjenta choroby lub wręcz ją wywołuje (np. leki z efektem antycholinergicznym pogarszają zaburzenia poznawcze, a niesteroidowe leki przeciwzapalne zwiększają ryzyko wystąpienia nadciśnienia)
- interakcje leków z pożywieniem; rozpatruje się tu dwa rodzaje interakcji – interakcje lek – pożywienie (ang. drug – nutrient [food] interaction)

– kiedy to lek (leki) interferuje ze spożywaną żywnością zmieniając jej biodostępność oraz interakcje pożywienie – lek (ang. nutrient [food] – drug interaction) – kiedy to składniki pożywienia zmieniają właściwości leków (ich farmakokinetykę i/lub farmakodynamikę).

Do interakcji leków z pożywieniem przywiązuje się stosunkowo niewiele uwagi. Tymczasem jak wynika z publikowanych przykładów wynikające z nich konsekwencje zdarzają się często i mogą być zagrożeniem dla życia. Są jednak zdecydowanie niedoceniane w codziennej praktyce. Powszechnie znane są tylko niektóre z licznych interakcji, jak np.:

- interakcja tetracyklin i produktów mlecznych, w wyniku, której zmniejsza się wchłanianie antybiotyków o ponad 50% (efekt oddziaływania z kationami wapniowymi)
- zwolnienie metabolizmu statyn przez sok grapefruitowy (efekt blokowanie CYP 3A4 przez naryngeninę i bergamotynę obecne nie tylko w soku, ale pestkach, miąższu i białych częściach białego grapefruita [Citrus Paradisi] [3].

Czynniki ryzyka występowania interakcji leków i pożywienia

Osoby starsze to grupa, u której interakcje leków i pożywienia są szczególnie częste. Przyczyny tego są złożone i rozpatrywać tu należy wiele różnych mechanizmów. Jednak najważniejszym jest wielolekowość, wynikająca z wielochorobowości. Te dwa czynniki tworzą rodzaj mechanizmu błędnego koła (tzw. spirala chorób i terapii). Wśród innych ważnych czynników zwiększonego ryzyka występowania interakcji wymienić należy (według [4] w modyfikacji własnej):

- starzenie się przewodu pokarmowego, które zwiększa ryzyko zarówno zmian biodostępności leków, jak i niedoborów pokarmowych
- mało urozmaicona dieta
- specyficzne patologie: zaburzenia żucia i połykaniem czy zaparcia (wymagają one dostosowywania diety do stanu chorego)
- zmieniona farmakokinetyka i farmakodynamika leków.

Wszystkie powyższe czynniki są zależne od pacjenta.

Dla rozpatrywanych oddziaływań znaczenie mają również czynniki niezależne od pacjenta, a mające związek ze stosowanymi lekami i spożywanymi posiłkami. Są to m.in.:

- ilość spożywanego pokarmu
- sposób przygotowywania pokarmu
- długość przerw między posiłkami
- związek pobieranych leków z posiłkami
- czas trwania terapii
- wąski indeks terapeutyczny stosowanych leków (mała różnica pomiędzy dawką terapeutyczną i toksyczną).

Interakcja lek-pożywienie

Zagrożeniem dla stanu odżywiania u osób starszych jest duża liczba stosowanych leków. Wielolekowość definiowana jest najczęściej jako regularne stosowanie co najmniej 5 leków, przy czym stosowanie 10 leków określa się jako ciężką wielolekowość. Według prowadzonych od lat badań statystyczny starszy Polak stosuje w systemie stałym ponad 5 leków [5].

Osoby starsze w związku z dużą liczbą stosowanych leków często nie są w stanie właściwie się odżywiać. Prowadzi to do przewlekłego ograniczenia ilości spożywanego pokarmu i w konsekwencji do niedożywienia. Jednym z parametrów, który ulega zmianie w niedożywieniu kaloryczno-białkowym jest stężenie albumin w surowicy. Ma to szczególne znaczenie dla grupy leków o wysokiej frakcji wiązania z białkiem, których efekt zależy od niewielkiego odsetka leku dostępnego dla receptorów, a więc od frakcji wolnej. Zmniejszenie odsetka wiązania z 99% np. do 97% prowadzi do trzykrotnego zwiększenia frakcji wolnej leku, a więc znacznego nasilenia efektu terapeutycznego, a co za tym idzie do znacznego wzrostu ryzyka powstania działań niepożądanych. Narasta również ryzyko wypierania jednego leku przez drugi z połączeń z albuminą. W tym mechanizmie dochodzić może np. do nasilenia efektu pochodnych sulfonilomocznika przez niesteroidowe leki przeciwzapalne [6].

Grupą leków powszechnie stosowaną przez osoby starsze, które mogą być przyczyną niedoborów wybranych składników diety ze względu na zmniejszenie ich wchłaniania z przewodu pokarmowego są inhibitory pompy protonowej (IPP). Leki te zmniejszają wydzielanie jonów wodorowych do światła żołądka, przez co wpływają na zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego. Jak wykazano co najmniej 25% osób pobierających leki tej grupy stosuje je pomimo braku wskazań [7]. Tymczasem jest jasne, że zmniejszenie pH soku żołądkowego pogarsza wchłanianie wapnia, co przy przewlekłym stosowaniu może skutkować nasileniem ryzyka osteoporozy [8]. Co więcej, w ogólnej popula-

cji osób starszych (Rotterdam Study) IPP zwiększały również dwukrotnie ryzyko hipomagnezemu przy ich stosowaniu przez okres dłuższy niż 6 miesięcy [9]. Pokazano też ich związek z niedoborami żelaza, w związku z pogorszeniem jego wchłaniania [10].

Wobec powyższego IPP mogą prowadzić do niedoborów w zakresie omawianych składników pokarmowych w organizmie pomimo ich prawidłowego zbilansowania w diecie. Mając to na uwadze, w razie stwierdzenia niedoborów, konieczne jest upewnienie się czy pacjent nie stosuje IPP, szczególnie że właściwie wszystkie IPP dostępne są bez recepty lekarskiej.

Interakcja pożywienie-lek

Jednym z dyskutowanych oddziaływań, w wyniku którego zmienia się biodostępność leków, jest indukcja izoenzymu CYP 1A2 przez glukozynolany – substancje zawarte w roślinach krzyżowych [11]. W wyniku tej interakcji przyspiesza się metabolizm leków w obrębie tej izoformy, co skraca efekt ich działania. Stwierdzono, że interakcja może mieć znaczenie dla teofiliny i naproxenu, dla których wykazano znaczne osłabienie efektu przez pochodzące z pożywienia induktory CYP1A2.

Inną dobrze scharakteryzowaną interakcją jest związek diety bogato-białkowej ze zmniejszonym wchłanianiem L-DOPA prowadzący do zmniejszenia efektywności leku. L-DOPA należy do tzw. dużych obojętnych aminokwasów [LNAA – ang. large neutral amino acids: leucyna, izoleucyna, walina, tryptofan, tyrozyna, metionina, histydyna, fenyloalanina], których wchłanianie w przewodzie pokarmowym, ale i transport przez barierę krew-mózg odbywa się w oparciu o te same transportery. Dochodzi więc do konkurencji, co zmniejsza dostępność leku dla receptorów, a więc i jego efektywność. W związku z tym wprowadza się u chorych z ostrymi fluktuacjami on-off, a zwłaszcza z wydłużoną fazą off, w której L-DOPA już nie działa, dietę z redystrybucją białka. Polega ona na spożywaniu większości zalecanej dziennej porcji białka w godzinach wieczornych (wysokobiałkowa kolacja i po godzinie wysokobiałkowy deser); od rana do późnych godzin popołudniowych ilość białka powinna być maksymalnie zredukowana i nie powinna przekraczać 7-10 g, po to aby zwiększyć efektywność pobieranych leków. Najwięcej LNAA zawiera mleko i produkty mleczne, jaja, ryby i mięso, a najmniej – owoce i warzywa; im więcej białka zawiera produkt tym więcej występuje w nim LNAA.

Szeroko dyskutowane są zmiany efektu działania

warfaryny przez produkty spożywcze. Warfaryna należy do pochodnych kumaryny (4-hydroksykumaryna) jest więc antagonistą wit. K – hamuje zależną od wit. K syntezę czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (II, VII, IX, X). Ma szerokie zastosowanie w profilaktyce i leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, we wtórnym zapobieganiu zawałowi serca oraz zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar, zator w krążeniu obwodowym) w stanach zwiększonego ryzyka (np. po zawale serca czy u chorych z migotaniem przedsionków). Wskaźnik INR (ang. international normalized ratio) jest stosowany w ocenie skuteczności i monitorowaniu leczenia.

W 2003 roku Suvarna i wsp. [12] opisali przypadek siedemdziesięcioletka, u którego po intensywnej antybiotykoterapii wystąpiła utrata apetytu, z powodu której nie jadł prawie nic przez 2 tygodnie, ale pił sok z żurawiny. Stosował jednocześnie swoje stałe leki, wśród których była warfaryna. Hospitalizowano go po 6 tygodniach z objawami intensywnego krwawienia z przewodu pokarmowego i do jamy osierdziejowej, z powodu których zmarł. Jego INR wynosił ponad 50. Zasugerowano wtedy, że pomiędzy warfaryną i sokiem żurawinowym dochodzi do interakcji zagrażającej życiu. Jak wykazały badania żurawina zawiera flawonoidy hamujące CYP 450 (CYP 2C9 i CYP3A4 oraz transportery). Ponieważ warfaryna jest metabolizowana przez CYP 2C9 dochodzi do nasilenia jej efektu (spadek syntezy osoczowych czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K). Jak pokazały późniejsze badania regularne spożywanie soku w ilości odpowiadającej 200 mg żurawiny przez 2 tygodnie powoduje średnie zwiększenie INR aż o 30% [13]. Jednak w 2013 roku opublikowano wynik systematycznego przeglądu badań oceniającego zagrożenie wynikające z omawianej interakcji pokazując, że wymaga ono spożycia znacznej ilości soku (od 1 nawet do 2 litrów) lub spożywania koncentratu przez okres 3-4 tygodni [14]. Podkreślić przy tym trzeba, że grupy badane w analizowanych pracach były niewielkie, a wyniki niejednoznaczne. W związku z tym sformułowano wnioski, że istniejące dane wskazują na konieczność unikania spożywania dużej ilości soku z żurawin przez chorych leczonych warfaryną, ale nie potwierdzają konieczności całkowitego wykluczenia jej z diety. Podobne ostrzeżenie dotyczy soku z granatów oraz przetworów z mango i avocado.

Z drugiej strony w związku z mechanizmem działania warfaryny pokarmy bogate w witaminę K

mogą hamować jej efekt. Są to np. jarmuż, szpinak, brukselka, brokuły, sałata, czy rzeżucha. Okazało się jednak, że [15] nawet niewielkie wahania zawartości witaminy K diecie u pacjentów leczonych warfaryną i stosujących restrykcje w tym zakresie mogą powodować znaczne wahania efektu antykoagulacyjnego. Co więcej, wprowadzenie ścisłych ograniczeń w zakresie spożycia pokarmów bogatych w witaminę K spowodowało znaczne niedobory pokarmowe. Ma to szczególne znaczenie wobec wykazywanego związku regularnego spożycia tzw. roślin zielonoliściastych z prewencją progresji zaburzeń funkcji poznawczych [16,17].

Uzasadnia to rekomendacje Nutrition Care Manual z 2008 (wydawany przez American Dietetic Association) wskazujące na konieczność równomiernej podaży witaminy K podczas leczenia warfaryną oraz informowania o wprowadzanych zmianach np. dieta bogata w warzywa zielone ze wzrostem podaży witaminy K. Można wtedy ustalić odpowiednio do podaży dawkę warfaryny i potem monitorować efektywność leczenia. Co ciekawe, opublikowano ostatnio wyniki retrospektywnych badań kohortowych [18], pokazujące, że 68% lekarzy i dietetyków polecało chorym unikanie potraw bogatych w witaminę K (głównie zielonych warzyw), 22% – nie wydawało rekomendacji wcale, a tylko 10% – zalecało dietę o równomiernej podaży witaminy K. Badaniami tymi

objęto 317 pacjentów leczonych warfaryną w ramach Quebec Warfarin Cohort Study, u których wykonano ocenę spożycia witaminy K (wykorzystując kwestionariusz częstości spożycia – FFQ [ang. Food Frequency Questionnaire]) i wydawane chorym przez lekarzy i dietetyków rekomendacje. U osób, którym zalecono restrykcję stwierdzono o 35-46% niższe spożycie witaminy K, które w 82% wynikało z niskiej konsumpcji warzyw zielonych.

Podsumowanie

Uwzględnienie interakcji poszczególnych leków z pożywieniem jest koniecznością u starszych pacjentów szczególnie tych z wielolekowością. Ocena powinna jednak być oparta o aktualne rekomendacje oparte o badania kliniczne z dużą siłą oddziaływania.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Arkadiusz Styszynski

Pracownia Geriatrii

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej

Os. Rusa 55; 61-245 Poznań

☎ (+48 61) 873 83 03

✉ astyszyn@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Mossakowska M, Błędowski P, Więcek A. Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2012.
2. Wieczorowska-Tobis K. Ocena pacjenta starszego. *Geriatrics*. 2010;4(4):247-51.
3. Kiani J, Imm SZ. Medical importance of grapefruit juice and its intake with various drugs. *Nutr J*. 2007;3:33.
4. Stein J, Gaschott T. Wpływ środków spożywczych i używek na działanie leków. W: Stein J, Gaschott T, Nebs D i wsp. Wybrane zagadnienia z zakresu toksykologii żywności oraz wpływu pokarmu na farmakologię. Wrocław: MedPharm Polska; 2011. pp. 143-54.
5. Rajska-Neumann A, Wieczorowska-Tobis K. Polypharmacy and potential inappropriateness of pharmacological treatment among community-dwelling elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44 Suppl 1:303-9.
6. Korzeniowska K, Wietlicka I. Hipoglikemia – wynik interakcji doustnych leków przeciwcukrzycowych z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi – opis przypadku. *Farm Wsp*. 2010;3:44-9.
7. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008;336(7634):2-3.
8. Andersen BN, Johansen PB, Abrahamsen B. Proton pump inhibitors and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(4):420-5.
9. Kieboom BC, Kiefe-de Jong JC, Eijgelsheim M i wsp. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):775-82.
10. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP i wsp. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*. 2016; Nov 24. pii: S0016-5085(16)35392-6.
11. Lampe JW, King IB, Li S i wsp. Brassica vegetables increase and apiaceous vegetables decrease cytochrome P450 1A2 activity in humans:

- changes in caffeine metabolite ratios in response to controlled vegetable diets. *Carcinogenesis*. 2000;21(6):1157-62.
12. Suvarna RI, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ*. 2003;327(7429):1454.
 13. Mohammed Abdul MI, Jiang X, Williams KM i wsp. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *Br J Pharmacol*. 2008;154(8):1691-700.
 14. Srinivas NR. Cranberry juice ingestion and clinical drug-drug interaction potentials; review of case studies and perspectives. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(2):289-303.
 15. Lurie Y, Loebstein R, Kurnik D i wsp. Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:164-70.
 16. Kang JH, Ascherio A, Grodstein F. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol*. 2005;57:713-20.
 17. Morris MC, Evans DA, Tangney CC i wsp. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*. 2006;67:1370-6.
 18. Leblanc C, Dubé MP, Presse N i wsp. Avoidance of Vitamin K-Rich Foods Is Common among Warfarin Users and Translates into Lower Usual Vitamin K Intakes. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(6):1000-7.