

EWELINA SWORA-CWYNAR<sup>1, A, C, D</sup>, EMILIA MARCINKOWSKA<sup>1, E</sup>, MONIKA OLEJNICZAK<sup>2, B</sup>

## Interakcje najczęściej stosowanych leków z żywnością

### Interactions Between Food and Drugs

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań

<sup>2</sup> Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań

A – koncepcja i projekt badania; B – gromadzenie i/lub zestawianie danych; C – analiza i interpretacja danych; D – napisanie artykułu; E – krytyczne zrecenzowanie artykułu; F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

#### Streszczenie

Interakcje między lekami i żywnością mają ogromny wpływ na skuteczność leczenia. Wiedza na temat tych zależności nie jest powszechna, co niestety niekorzystnie wpływa na skuteczność leczenia. Działanie leku na pacjenta może być inne niż oczekiwano na skutek występowania interakcji leku z: żywnością, napojami, alkoholem, suplementami diety, substancjami obcymi obecnymi w żywności oraz innymi lekami. Żywność może zwiększać lub zmniejszać biodostępność leków. Pokarm może mieć duży wpływ na czas, po którym lek zacznie działać, dlatego tak ważne jest, aby przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących zażywania leku przed, w czasie lub po posiłku. Składniki żywności mogą wzmacniać lub zaburzać działanie preparatów farmaceutycznych, zmieniać czas, w którym lek powinien zadziałać, a także oddziaływać na natężenie objawów niepożądanych. Na podstawie danych zawartych w piśmiennictwie w niniejszej pracy przedstawiono rodzaje i przykłady interakcji występujących między żywnością a lekami pojawiających się na poszczególnych etapach procesu trawienia. Dokonano również przeglądu wpływu leków na przyswajalność oraz metabolizm składników odżywczych (Piel. Zdr. Publ. 2015, 5, 4, 427–439).

**Słowa kluczowe:** leki, interakcje, żywność.

#### Abstract

Interactions between food and medicine may have great influence on the results of the treatment. Knowledge of these relationships is not widespread, which unfortunately affects the effectiveness of the treatment. Effects on patient may be different than expected, this is due to the presence of drug interactions with food, drink, alcohol, dietary supplements, medicinal preparations, foreign substances present in foods and other drugs. Food can affect the increase or decrease in the bioavailability of drugs. Food may have a significant impact on the time at which a drug begins to work, so it is important to follow the doctor's instructions on taking the drug before, during or after a meal. Food can increase or decrease the operation of drugs, modify the time at which the drug should work, as well as intensify side effects. On the basis of literature data, the study presents examples of interactions that occur between food and drugs at various stages of the process of digestion. The effects of drugs on the bioavailability and metabolism of nutrients were also reviewed (Piel. Zdr. Publ. 2015, 5, 4, 427–439).

**Key words:** drugs, food, interaction.

Dla dużej grupy pacjentów, którzy przewlekłe przyjmują leki oraz dla osób zażywających leki wydawane bez recepty (*over-the-counter drugs* – OTC) problem interakcji leków z żywnością jest praktycznie nieznan. Warto wspomnieć, że już za czasów Paracelsusa (lekarza, filozofa oraz przyrodnika) zauważono, że pokarmy mogą mieć wpływ na działanie leków. Najczęściej interakcje te zachodzą

w fazie farmakokinetycznej, a ich skutkiem może być zwiększenie lub zmniejszenie stężenia leku w organizmie oraz występowanie zjawiska synergizmu lub antagonizmu między żywnością a lekami. Składniki żywności mogą wzmacniać lub zaburzać działanie preparatów farmaceutycznych, zmieniać czas, w którym lek powinien zadziałać, a także oddziaływać na natężenie objawów niepożądanych.

Warto zwrócić uwagę, że pacjenci coraz częściej sięgają po preparaty zawierające witaminy, minerały lub wyroby ziołowe. Jednocześnie obserwuje się zwiększenie częstości występowania skutków ubocznych związanych z ich stosowaniem, które można porównywać do działań niepożądanych pojawiających się po podaniu preparatów farmaceutycznych. Woron et al. podają, że zażywając substancje zawierające wyciąg z miłorzębu, dziurawca, jeżówki, żeń-szenia lub czosnku powinno się brać pod uwagę możliwość ich interakcji z lekami [3]. Znany jest również negatywny skutek jednoczesnego przyjmowania leków i spożywania alkoholu [1].

Celem niniejszej pracy jest ocena i przegląd najczęściej występujących interakcji między substancjami czynnymi/preparatami farmakologicznymi a substancjami spożywczymi. Autorki przedstawiły rodzaje interakcji, wpływ pożywienia na działanie leku oraz wpływ leków na przyswajalność i metabolizm substancji spożywczych. Opisały także przykłady najczęstszych interakcji między żywnością a lekami.

## Interakcje

„Przez pojęcie interakcji należy rozumieć wzajemne oddziaływanie na siebie dwóch lub więcej substancji, w wyniku którego ulegają zmianie ich indywidualne właściwości lub łączny skutek” [4]. Pojęcie to jest nadzwyczaj istotne, biorąc pod uwagę stałe zwiększanie się liczby przyjmowanych leków [4].

Szczególnie ważny wydaje się problem zażywania leków wydawanych bez recepty. Badania przeprowadzone w 2012 r. pokazują, że Polska wiede prym w wydatkach na leki OTC. Z tych analiz wy-

nika również, że przeciętny Polak co roku wydaje około 280 zł na leki bez recepty [5].

Negatywny wpływ może mieć również forma zakupu tych leków. Ludzie coraz częściej nabywają leki w supermarketach, gdzie nie ma możliwości skorzystania z porady farmaceuty oraz częściej sięgają również po tzw. „leki bajery”, czyli preparaty, które nie służą leczeniu, ale np. wspomagają odchudzanie, skupienie, witalność [6].

Dokładnie nie wiadomo jak powszechne są interakcje leków, ale pewne jest jednak, że im więcej leków pacjent przyjmuje, tym większe jest prawdopodobieństwo wystąpienia skutków ubocznych. Okazuje się, że ryzyko wystąpienia interakcji w przypadku zażywania 2 leków jest prawdopodobne, 3 leków – częste, 4 i więcej – interakcja jest nieunikniona [7].

Uwzględniając czynniki, które mają wpływ na działanie leków, wyróżnia się 3 główne rodzaje interakcji: w fazie farmaceutycznej, które występują najczęściej w czasie przygotowywania leku (faza ta odbywa się poza organizmem, czyli nie zachodzą w niej interakcje lek-żywność, dlatego autorki postanowiły jej nie omawiać), w fazie farmakodynamicznej oraz farmakokinetycznej.

## Faza farmakodynamiczna

Interakcje farmakodynamiczne występują, gdy skutek działania jednego leku jest przekształcany przez inny lek (substancję czynną). Dodatnie działanie nazywa się synergizmem, a przeciwstawne – antagonizmem. Synergizm jest to zdarzenie polegające na obustronnym potęgowaniu działania przez 2 lub więcej ksenobiotyki zażywane w tym samym czasie lub w niedużej odległości czaso-

**Tabela 1.** Przykłady synergizmu pokarmów z lekami [1]

**Table 1.** The examples of foods with drug synergism [1]

Składnik pokarmowy	Lek	Przykładowe skutki działań synergistycznych
Kofeina	aminofenazon/kwas acetylosalicylowy	zwiększenie działania przeciwbólowego
Kofeina	aminofilina	niepokój, tachykardia, zaburzenia snu
Kofeina	kofeina	pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia rytmu serca, bezsenność, bóle głowy
Kofeina	teofilina	zaburzenia rytmu serca, skurcze mięśni, pobudzenie psychoruchowe, tachykardia
Sole potasowe	inhibitory konwertazy angiotensyny/ spironolakton	(zwiększenie stężenia witaminy K we krwi), osłabienie mięśni, zaburzenia rytmu serca, ból głowy
Lukrecja	furosemid	(obniżenie stężenia witaminy K we krwi) bóle i skurcze mięśni, zaburzenia rytmu serca
Lukrecja	glikozydy naparstnicy	(obniżenie stężenia witaminy K we krwi) zaburzenia rytmu serca
Zmniejszenie spożycia sodu	niesteroidowe leki przeciwzapalne/ inhibitory konwertazy angiotensyny	zagrożenie uszkodzenia nerek

wej [8]. Wyodrębnia się synergizm addycyjny oraz hiperaddycyjny (tab. 1).

Synergizm addycyjny (sumacja) pojawia się, gdy działanie leków (substancji czynnych) zażytych w tym samym czasie stanowi sumę działania pojedynczych składników [9]. Ważnym przykładem jest reakcja zachodząca po spożyciu kofeiny i teofiliny – synergizm wynika z podobnej budowy chemicznej tych związków. Pacjenci stosujący preparaty z teofiliną muszą liczyć się z pojawieniem się objawów niepożądanych, takich jak: tachykardia, bóle głowy, niepokój czy zaburzenia rytmu serca, jeśli wypijają 2–3 filiżanki kawy w ciągu dnia [10]. Inny przykład synergizmu zachodzi podczas przyjmowania leków powodujących zwiększenie stężenia potasu we krwi (np. diuretyków oszczędzających potas lub inhibitorów konwertazy angiotensyny) razem z produktami spożywczymi zawierającymi dużą ilość potasu [8].

Synergizm hiperaddycyjny (potencjalizacja) występuje, gdy 2 substancje spożyte jednocześnie ujawniają efekt farmakologiczny istotnie większy niż suma pojedynczych efektów [9]. Przykładem jest reakcja zachodząca między kofeiną a kwasem acetylosalicylowym. Działanie tych substancji po jednoczesnym podaniu jest o wiele większe niż suma działania spożywanych oddzielnie [10].

Antagonizm jest reakcją przeciwną zachodzącą między dwoma lub więcej spożytymi ksenobiotykami. Reakcja taka występuje m.in. po zażyciu diuretyków pętlowych (np. furosemid) lub tiazydowych (np. hydrochlorotiazyd) wraz z produktami zawierającymi dużą ilość potasu [8]. Innym przykładem jest zmniejszenie działania preparatów przeciwzkrzepowych (np. acenokumarolu) u osób, których dieta jest zasobna w witaminę K, co skutkuje zwiększeniem ryzyka zatoru lub udaru [1].

## Faza farmakokinetyczna

W fazie farmakokinetycznej zachodzą następujące etapy: uwalnianie, wchłanianie, dystrybucja, metabolizm oraz wydalanie [8]. Welk et al. wykazali, że spośród wszystkich etapów największy wpływ pożywienia na substancje farmakologiczne występuje podczas etapu wchłaniania, bo aż 60%, następnie podczas metabolizmu – 27,14%, a najrzadziej w czasie wydalania – 12,86% [11].

Etap uwalniania polega na przejściu substancji leczniczej postaci leku do roztworu w płynach ustrojowych. W tym czasie nie występują interakcje zachodzące między żywnością a lekami [8].

Wchłanianie leków zachodzi głównie w jelicie cienkim i może przebiegać w 3 formach: transport bierny, transport aktywny oraz pinocytoza [8]. Ilość wchłoniętego leku oraz jego dostępność bio-

logiczna zależą od wielu czynników, takich jak: właściwości leku, stan zdrowia pacjenta i czynniki wewnątrzuustrojowe (m.in. transport jelitowy, stan mikroflory). Wpływ pożywienia na biodostępność leku może objawiać się przyspieszeniem, opóźnieniem, zwiększeniem wchłaniania leku, ale również może nie wystąpić żadna interakcja.

„Pojęcie biodostępności leku oznacza, w jakim stopniu określona substancja zostanie wchłonięta oraz przetransportowana do tkanek i narządów, w których ma możliwość ujawnienia swoich właściwości” [12]. Wchłanianie leków może mieć związek z ilością oraz zawartością składników pokarmowych.

Przykłady wpływu posiłków na wchłanianie leków:

- klasyczny posiłek (wysokowęglowodanowy) – zmniejszenie oraz opóźnienie wchłaniania leków,
- posiłki bogatotłuszczowe – zwiększenie oraz przyspieszenie wchłaniania leków, np. przeciwgrzybiczych, psychotropowych czy  $\beta$ -blokerów – leków, które wykazują dużą lipofilność,
- produkty zawierające dużą ilość wapnia – zmniejszenie wchłaniania leków, np. fluorochinolony, tetracykliny – powstają sole, które nie są rozpuszczalne w wodzie,
- produkty zawierające w swym składzie taninę, np. herbata – zmniejszenie wchłaniania leków/preparatów żelaza,
- soki, np. pomarańczowy – utrudnione wchłanianie leków, np. erytromycyny, benzylopenicyliny,
- błonnik pokarmowy – zmniejszenie wchłaniania leków, np. naparstnica, trójpierścieniowe leki antydepresyjne,
- produkty kwasotwórcze – zwiększenie wchłaniania (leki o charakterze kwaśnym),
- produkty zasadotwórcze – zwiększenie wchłaniania (leki o charakterze zasadowym) [10],
- skrobia kukurydziana – zmniejszenie wchłaniania leków, np. fenytoina,
- kazeiniany (białkowe składniki mleka) – zmniejszenie wchłaniania leków/preparatów żelaza [1].

Ważną kwestią braną pod uwagę podczas wchłaniania leku jest jego rozpuszczalność. Na rynku są dostępne leki, które przed zażyciem należy rozpuścić. W takim przypadku najważniejszy jest rodzaj rozpuszczalnika. Płyny o charakterze kwaśnym nie powinny być używane do rozpuszczania/popijania takich substancji, jak: fluorouracyl, penicylina, ampicylina, metotreksat. Substancje czynne pod wpływem kwasowych rozpuszczalników ulegają rozkładowi. Płyny, których pH < 5 to m.in.: sok pomidorowy, lemoniady, soki owocowe, piwo, wino [12]. Do popijania/rozcień-

czania leków jest wskazana woda, o ile lekarz nie zaleci innego płynu.

„Dystrybucja leku – rozprowadzenie wchłoniętej substancji leczniczej w organizmie” [13]. Lek po wchłonięciu zostaje włączony do jednego z kompartmentów [8]. „Kompartament – zespół tkanek lub narządów, których wspólną cechą jest zdolność do równomiernej dystrybucji leku lub jego metabolitów” [13].

Leki we krwi wiążą się głównie z albuminami. Gdy część leku niepołączona z albuminami zostanie usunięta z organizmu, to część związana z albuminami zostanie uwolniona w jego miejsce. W zależności od stopnia powinowactwa dana substancja (farmaceutyk, składnik pożywienia, substancja fizjologiczna) w mniejszym lub większym stopniu wiąże się z albuminami. Między tymi substancjami występuje zjawisko konkurencji o miejsce wiązania z albuminami [8].

Przykładem składników odżywczych, które mogą wpływać na etap dystrybucji są wolne kwasy tłuszczowe. Składniki te konkurują z niektórymi lekami o miejsce wiązania z określonymi białkami. Na skutek tej reakcji część leku może zostać nie związana z białkami, przez co może zwiększyć się farmakologiczna siła działania tego leku, a także jego toksyczność. Nie tylko dieta bogatotłuszczowa może wpłynąć na wysoki poziom wolnych kwasów tłuszczowych w organizmie, inne przyczyny to głodzenie się lub drastyczna redukcja tkanki tłuszczowej, czego skutkiem jest zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w organizmie [10].

Biotransformacja leków zależy od enzymów, które je metabolizują. Reakcje metaboliczne zachodzą głównie w wątrobie oraz jelicie cienkim, gdzie znajdują się enzymy metabolizujące. Są to przede wszystkim izoenzymy CYP3A4 cytochromu P450 [1]. Biotransformacja zachodzi w 2 etapach. I etap to modyfikacja struktury chemicznej leku/substancji czynnej zachodząca podczas utleniania, redukcji bądź hydrolizy [8]. II faza to sprzęganie metabolitów oraz frakcji niemetalizowanej [7].

Oddziaływanie żywności na ten proces polega na zwiększeniu lub ograniczeniu aktywności tych enzymów. Skutkiem niedoboru: białek, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (kwas linolowy, linolenowy), witamin (C, E, A i z grupy B), niektórych składników mineralnych (Mg, K, Ca, Zn, Fe, Cu, Se, I) jest obniżenie aktywności enzymów spowodowane zmniejszeniem metabolizmu preparatów leczniczych. Niedobory składników energetycznych oraz tiaminy i żelaza przyczyniają się do zwiększenia aktywności enzymów, a zarazem do zwiększenia metabolizmu wielu leków [2].

Przykłady reakcji na etapie metabolizmu:

- pokarmy bogate w tyraminę (niektóre ga-

tunki serów dojrzewających, niektóre przejrzałe owoce, piwo, czerwone wino) – zahamowanie metabolizmu tyraminy przez inhibitory monoamino-oksydazy,

- niedobór białek (jakościowy oraz ilościowy)
- zmniejszenie aktywności enzymów mikrosomalnych wątroby,

- duża ilość alkoholu spożyta jednorazowo
- inhibicja aktywności enzymów metabolizujących leki,

- chroniczne spożywanie alkoholu – indukcja enzymów wątrobowych,

- sok grejpfrutowy – hamowanie enzymów cytochromu P450 [10],

- związki indolowe (składniki niektórych warzyw – kapusta, brukselka, kalafior) – indukcja cytochromu P450 [8].

Etap wydalania leku z organizmu odbywa się głównie w nerkach i wątrobie. Przebieg eliminacji leku z organizmu jest określany przez współczynnik oczyszczania – klirens. Klirens jest to ilość krwi, która została oczyszczona z substancji czynnej w danym czasie. W przypadku uszkodzenia narządów odpowiedzialnych za wydalanie leków z organizmu dochodzi do zaburzeń ich eliminacji. Niewydolność nerek skutkuje zmniejszeniem przepływu nerkowego, a więc zmniejsza się wydalanie leku z organizmu, dlatego należy zredukować dawkę leku proporcjonalnie do zmieniającego się klirensu. Szybkość wydalania leków z organizmu zależy od ilości wypijanych płynów. Im więcej płynów wypijemy w ciągu dnia, tym więcej leków zostanie wyeliminowane, co jest spowodowane zwiększeniem diurezy [7]. Etap wydalania jest również związany ze składnikami pokarmowymi, które wpływają na pH moczu. Zwiększenie resorpcji zwrotnej, a więc zmniejszenie wydalania takich leków, jak: barbiturany, niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy jest powodowane przez zakwaszające produkty spożywcze [2].

Dieta zakwaszająca (powodująca kwaśny odczyn moczu) jest bogata w: mięso, ryby, jaja, sery i przetwory zbożowe [12]. Jednocześnie wyżej wymienione produkty wpływają na zwiększenie wydalania leków o charakterze zasadowym, takich jak: kodeina, morfina, teofilina [2]. Produkty alkalinizujące natomiast, takie jak: mleko i jego przetwory oraz warzywa i owoce przyczyniają się do zwiększenia resorpcji zwrotnej i zmniejszenia wydalania preparatów leczniczych o charakterze zasadowym, jednocześnie zwiększając wydalanie leków o charakterze kwaśnym [12]. Na etapie wydalania warto zwrócić również uwagę na konkurencję, która występuje między litem a sodem. Dieta bogata w sól powoduje zwiększenie wydalania litu wraz z moczem. Dieta niskosodowa skutkuje zmniejszeniem wydalania litu przez nerki i zwiększeniem ilości te-



go pierwiastka w organizmie [13]. Z tego powodu na zawartość soli w pożywieniu szczególnie uważać muszą zwracać pacjenci leczeni preparatami litu, którzy cierpią na zaburzenia psychiczne. Grupą pacjentów, która jest szczególnie narażona na tego typu interakcje są osoby cierpiące na nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca oraz chorujące na raka żołądka. Tym pacjentom w ramach profilaktyki zaleca się ograniczenie spożywania soli, co może jednak doprowadzić u niektórych osób, zwłaszcza w podeszłym wieku, do ograniczenia sodu, czego skutkiem może być zaburzenie funkcjonowania nerek. Ograniczenie sodu wpływa na zwiększenie litu w organizmie, co niesie za sobą możliwość wystąpienia np.: nadciśnienia tętniczego, zaburzeń widzenia, tachykardii, bezsenności, zaburzeń rytmu serca czy depresji [7].

## **Przykłady najczęstszych interakcji między lekami a żywnością**

### **Wpływ pokarmu**

Wraz ze spożywaniem posiłków zmienia się pH soku żołądkowego oraz jelitowego, dochodzi do zwiększenia emisji soków trawiennych, zmieniają się również ich właściwości osmotyczne. W zależności od tego, jaki pokarm spożywamy, dochodzi do pobudzenia lub zwolnienia perystaltyki jelit, czego skutkiem może być zwolnienie, zwiększenie lub ograniczenie wchłaniania medykamentu [2].

Jeziorna et al. dowiedli, jak ważny jest wpływ odczynu soku żołądkowego na wchłanianie itrakonazolu i ketokonazolu. Zaobserwowano zwiększenie absorpcji tych preparatów podczas jednoczesnego spożywania napojów o pH kwasowym, np. Coca-Coli [14].

Pozytywny skutek spowolnienia wchłaniania medykamentów przez spożywanie pożywienia można zaobserwować w przypadku preparatów farmaceutycznych, które mają krótki czas półtrwania. Są to np.: furosemid, antybiotyki z grupy cefalosporyn, sole potasowe, sulfonamidy [2].

Żywność może spowalniać bądź ograniczać wchłanianie leków, zatem niektóre z nich należy przyjmować na czczo, inne lepiej są przyswajane/tolerowane po spożyciu wraz z posiłkiem lub w krótkim odstępie od jego konsumpcji [13]. Pacjent powinien być poinformowany, jaki lek przyjmuje i jak powinien go zażywać, ma to bowiem istotny wpływ na skuteczność leczenia.

Z pokarmem należy przyjmować preparaty, które wpływają drażniąco na śluzówkę żołądka.

Do tej grupy leków należą: aspiryna, paracetamol, ibuprofen, aminofilina, amitryptylina, butapirazol, cyklosporyna, deksametazon, diklofenak, fluoksetyna, metoprolol, naproksen, nifedypina, preparaty żelaza [15]. Zaraz po posiłku należy zażywać ryboflawinę, ponieważ preparat ten wraz z pokarmem powoli się przesuwa, dzięki temu następuje powolne wysycenie nośników i jest możliwe wchłonięcie do krwioobiegu odpowiedniej dawki leku [12].

Niektóre preparaty, takie jak: Gryzeofulwina (lek przeciwgrzybiczy) czy koenzym Q10 lepiej się wchłaniają wraz z pokarmem. Aby preparaty zawierające w swym składzie koenzym Q10 mogły się wchłoniąć w jelicie, potrzebują obecności tłuszczów [15].

Denshmed i Roberts przeprowadzili badanie, w którym 6 zdrowym osobom podano preparat labetolu raz na czczo, a innym razem wraz z posiłkiem. Wyniki dowiodły, że dzięki posiłkom biodostępność labetolu zwiększyła się o 38%, co wynika ze zmniejszenia efektu pierwszego przejścia [16].

Lekami, które należy zażywać na pusty żołądek są: ampicylina, amoksycylina, ciprofloksacyna, astemizol, digoksyna, furosemid, izoniazyd, większość tetracyklin [15].

Spożywanie pokarmów bogatych w tłuszcz, a jednocześnie ubogich w białko wpływa na spowolnienie opróżniania żołądka i jednocześnie powoduje utrudnienia w transporcie leku do jelita cienkiego. Pokarmy ubogie w tłuszcz powodują natomiast, że jest ograniczona produkcja żółci, zmniejsza się trawienie lipidów przy jednoczesnym ograniczeniu tworzenia miceli, co bezpośrednio wpływa na zmniejszenie absorpcji leków, które rozpuszczają się w tłuszczach [12].

Leki stosowane w leczeniu AIDS oraz zakażeniu HIV, takie jak: indavir, zalcytabina, zydowudyna (Retrovir, Azovir) w połączeniu z posiłkiem lub spożyte w krótkim odstępie od niego mogą być nieskuteczne lub ich działanie terapeutyczne może być zmniejszone. Podobna sytuacja występuje w przypadku stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych m.in. w: reumatoidalnym zapaleniu stawów, zapaleniu mięśni i zmianach zwyrodnieniowych. Przyjmowanie lewodopy w czasie lub w krótko po posiłku może natomiast skrócić lub wydłużyć czas oczekiwania na pojawienie się skutków terapeutycznych. Działanie to jest spowodowane opóźnieniem opróżniania żołądka przez posiłek (lewodopa wchłania się dopiero w dwunastnicy, dlatego czas wchłaniania leku jest przesunięty w czasie) [1].

Najczęściej interakcje z lekami zachodzą między pokarmami stałymi (59,32%), napojami (29,8%) oraz produktami, do których zalicza się: alkohol, niektóre przyprawy, witaminy i mikroelementy obecne w pokarmach (10,88%) [11].

## Białko w pożywieniu

Zbyt mała ilość białka w pożywieniu może skutkować zmniejszeniem biotransformacji niektórych leków. Dieta ubogobiałkowa powoduje obniżenie biotransformacji, co przyczynia się do zwiększenia toksyczności m.in.: fenobarbitalu, oksazolidyny, strychniny czy aminopiryny. Nie powinna być stosowana przez dłuższy czas, ponieważ zmniejsza okres półtrwania, a tym samym zmniejsza skutki terapeutyczne takich preparatów, jak: teofilina (preparat stosowany głównie w leczeniu astmy oraz przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc) czy fenacetyna (działa przeciwgorączkowo oraz przeciwbólowo).

Zwiększone spożywanie białka oraz błonnika zwiększa ryzyko rozwoju enterobakterii, a te z kolei wytwarzają enzymy, które przy dużej aktywności mogą spowodować zwiększenie toksyczności poszczególnych leków, np.: chloramfenikolu [12].

Dieta bogatobiałkowa powoduje, że zostaje obniżone wchłanianie lewodopy. Białecka et al. wykazali, że posiłki spożywane wraz z L-DOPĄ powodują zmniejszenie jej biodostępności. Spożywanie posiłków bogatobiałkowych może doprowadzić do zachwiania stężenia lewodopy w surowicy krwi [17].

## Tłuszcz w pożywieniu

Tłuszcze zawarte w pokarmach powodują, że następuje zwiększenie wchłaniania poszczególnych leków. Reakcja ta występuje zarówno podczas spożywania posiłku, jak i godzinę przed i 2 godziny po jego spożyciu. Leki, które są lepiej wchłaniane po posiłku zawierającym tłuszcz to takie, które charakteryzują się dużą lipofilnością. Preparaty są dobrze rozpuszczane za pośrednictwem tłuszczu, które są emulgowane dzięki kwasom żółciowym. Nośnikiem dla tych leków staje się emulsja tłuszczowa, czego skutkiem jest zwiększenie ich wchłaniania w organizmie. W niektórych przypadkach dochodzi nawet do zwiększenia stężenia preparatu we krwi 40–300%.

Do leków, które wchodzą w reakcje z tłuszczami, zalicza się:

- leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) – amitryptylina, imipramina,
- leki przeciw pasożytnicze – Zentel, Vermox,
- leki przeciwgrzybicze – gryzeofulwina,
- $\beta$ -adrenolityki – Propranolol, Bisocard, Metocard,
- preparaty teofiliny (leki rozszerzające oskrzela) – Euphyllin, Theophyllum.

Posiłki bogatotłuszczowe powodują zwiększenie wchłaniania leków przeciw pasożytniczych, przez co mogą wystąpić u pacjenta objawy niepo-

żądane, tj.: łysienie, bóle oraz zawroty głowy, świąd skóry, kaszel. Zwolnienie czynności serca, niewydolność serca, niedociśnienie tętnicze, a nawet blok przedsionkowo-komorowy to objawy, jakie mogą wystąpić po zażywaniu  $\beta$ -adrenolityków wraz z posiłkami bogatotłuszczowymi. Zwiększenie stężenia teofiliny w organizmie na skutek spożycia posiłku obfitującego w tłuszcze może przyczynić się do: zaburzeń rytmu serca, bólu głowy, hipotonii, kołatania serca (tachykardii) czy zaburzeń snu. Posiłki z dużą zawartością tłuszczu przyjmowane wraz z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi mogą spowodować: napady drgawek, spadek ciśnienia, zaburzenia świadomości oraz snu. Do produktów bogatotłuszczowych zalicza się: wieprzowinę, sery żółte, baraninę, kaczkę – tuszkę, kabanosy, gęś – tuszkę, parówki, salami, śledzie w oleju, orzechy laskowe, węgorka wędzonego, sery topione, pasztet rybny homogenizowany, oliwę, żółtko jaja kurzego, śmietanę kremówkę, śmietanę, olej, smalec, majonez, masło, czekoladę, salceson włoski, chipsy, margarynę [1].

Wykazano, że posiłki bogatotłuszczowe mogą obniżyć biodostępność chinaprilu (inhibitor konwertazy angiotensyny) nawet o 25–30% [19].

Dieta ubogotłuszczowa powoduje zmniejszenie wchłaniania leków lipofilnych, ponieważ ogranicza wydzielanie żółci, przez co zmniejsza trawienie lipidów i w rezultacie obniża ilość miceli w jelitach [12]. Leki, których wchłanianie zostaje zmniejszone przez tą reakcję to m.in.: leki przeciwgrzybicze czy przeciwdepresyjne, czego skutkiem może być zmniejszenie efektów terapeutycznych lub ich całkowity brak [2].

## Węglowodany

Okazuje się, że węglowodany złożone w połączeniu z antybiotykami oraz chemioterapeutykami budują ciężkie do wchłonięcia kompleksy [2]. Podczas spożywania posiłku pogarsza się wchłanianie leków – reakcja ta jest uwydatniona podczas spożywania produktów bogatych w węglowodany złożone i jest to prawdopodobnie skutek tworzenia trudno wchłanianych kompleksów, które węglowodany tworzą z niektórymi lekami. Znany jest wpływ błonnika na wybrane leki, który powoduje zmniejszenie wchłaniania niektórych leków lub tworzy z nimi kompleksy trudne do wchłonięcia. Do leków wchodzących w reakcje z błonnikiem zalicza się leki przeciwdepresyjne i nasercowe [1].

Opisując węglowodany, warto wspomnieć o lekach przeciwcukrzycowych, a dokładniej o akarbozie – inhibitorze  $\alpha$ -glukozydazy. Preparat ten spowalnia wchłanianie węglowodanów, dlatego aby osiągnąć maksymalną skuteczność tego inhibitora, należy przyjmować go wraz z posiłkiem [18].

## Produkty mleczne bogate w wapń

Produkty zawierające w swym składzie wapń, tj.: mleko, ser czy lody mleczne mogą spowodować zmniejszenie lub całkowicie zablokować wchłanianie niektórych leków.

Leki, które wchodzą w interakcje z wapniem:

- chemioterapeutyki – fluorochinolony,
- antybiotyki – tetracykliny,
- inne leki – Ostedron (lek stosowany w osteoporozie oraz hiperkalcemii nowotworowej), Bisacodyl (lek przeczyszczający).

Leki te w połączeniu z jonami wapnia mogą tworzyć nierozpuszczalne w wodzie kompleksy – sole wapnia, czego skutkiem jest zmniejszenie ich wchłaniania. Zaleca się zatem 2-godzinny odstęp od spożycia pokarmów bogatych w wapń wraz z wyżej wymienionymi preparatami, w przeciwnym razie może dojść do nawet 50% zmniejszenia ich stężenia we krwi. Należy unikać spożywania pokarmów bogatych w wapń, np. naleśników z serem czy zup mlecznych wraz z kwasem etydronowym (Ostedron), gdyż może to spowodować zmniejszenie działania terapeutycznego tego leku.

Przyjmowanie tetracyklin czy fluorochinolonów z produktami zasobnymi w wapń również powoduje zmniejszenie ich stężenia we krwi o ok. 50%, co prowadzi do braku pożądanych efektów terapeutycznych [1].

Doksycyklina jest preparatem, który słabiej reaguje z produktami mlecznymi niż pozostałe tetracykliny. Spożycie tego leku wraz ze szklanką mleka może powodować 20% zmniejszenie jego stężenia we krwi [20].

Mlekiem nie należy popijać tabletek, które powinny rozpuszczać się w soku jelitowym. Mleko podnosi pH soku żołądkowego, powodując rozpuszczenie się otoczki tabletki w żołądku, a nie w jelicie cienkim, czego skutkiem jest podrażnienie błony śluzowej żołądka. Przykładem takiej interakcji jest zażywanie Bisakodylu wraz z mlekiem lub zupą mleczną [1].

Innym przykładem reakcji między lekami a produktami mlecznymi jest zależność między merkaptopuryną a mlekiem. Merkaptopuryna to lek przeciwnowotworowy, który jest inaktywowany przez oksydazę ksantynową. Oksydaza ksantynowa znajduje się również w mleku krowim, dlatego zażywanie merkaptopuryny wraz z mlekiem może spowodować zmniejszenie biodostępności tego preparatu. Należy zastosować odstęp między spożywaniem produktów mlecznych a zażywaniem merkaptopuryny [18].

Produkty mleczne, których należy się wystrzeżać to: ser gouda, edamski, cheddar, sery topione, ser camembert, mleko zagęszczone, jogurt, lody mleczno-owocowe, mleko 2% i 3,2%, śmietana 12%, kefir i sery twarogowe [1].

## Produkty bogate w witaminę K

Preparaty należące do grupy antagonistów witaminy K (*vitamin K antagonists* – VKA) są stosowane u pacjentów chorujących na miażdżycę w celu leczenia oraz profilaktyki. Do antykoagulantów stosowanych w Polsce należą acenokumaryl oraz warfaryna. Skuteczność leczenia sprawdza się z użyciem wskaźnika INR (*international normalized ratio*) – jest to międzynarodowy znormalizowany współczynnik. Jeżeli jego wartość jest zbyt duża, pojawiają się powikłania krwotoczne, a w przypadku zaniżonego INR istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepicy [21]. Jeżeli dieta jest bogata w witaminę K, to do osiągnięcia pożądanego INR są konieczne większe dawki warfaryny i odwrotnie – w czasie stosowania diety ubogiej w witaminę K można osiągnąć terapeutyczny INR, stosując mniejsze dawki tego leku [22].

Wszystkie doustne antykoagulanty to preparaty, które są antagonistami witaminy K. Substancje te swoje działanie wykazują w wątrobie, gdzie oddziałują na 4 czynniki krzepnięcia związane z witaminą K: II, VII, IX, X, powodując zahamowanie ich karboksylacji. Wpływają również na białko C oraz S, których zadaniem jest działanie przeciwzakrzepowe [23].

Witamina K jest znana głównie ze swojego działania jako regulator krzepnięcia krwi. Jest rozpuszczalna w tłuszczach i można wyróżnić jej 2 postaci: witamina K1 (filochinon) produkowana przez rośliny oraz witamina K2 (menachinon) syntetyzowana głównie przez ludzką mikroflorę jelitową, ale występuje również w produktach pochodzenia zwierzęcego. Bakterie flory jelitowej produkują takie ilości menachinonu, że teoretycznie mogłyby być źródłem witaminy K, ale dane wskazują, że biodostępność witaminy K2 z ludzkiej mikroflory jelitowej jest słaba. Witamina K trafia wraz z pożywieniem do jelita cienkiego, a następnie do wątroby, gdzie z udziałem reduktazy epoksydu witaminy K następuje reakcja karboksylacji II, VII, IX i X czynnika krzepnięcia. Kofaktorem tego enzymu jest witamina K. Antagoniści witaminy K mają podobną do niej budowę, przez co hamują enzym reduktazę epoksydową. Jeśli substancje konkurują ze sobą o miejsce wiązania z receptorem, to uniemożliwiają działanie tej drugiej. Witamina K1 znajduje się głównie w ciemnozielonych warzywach liściastych oraz olejach roślinnych. Zawartość witaminy K1 jest ściśle związana z chlorofilem. Główne źródła witaminy K1 to: jarmuż, kapusta, brukselka, szpinak, sałata, mniszek lekarski (liście), boćwina (liście), olej sojowy, bawełniany, rzepakowy i oliwa z oliwek oraz produkty powstałe na bazie takich artykułów, jak np. sosy do sałatek czy majonezy. Należy pamiętać, że ekspozycja olejów na światło

przez 48 godz. powoduje zniszczenie zawartości filochinonu na poziomie 50, a nawet 95% [21].

Pacjenci, którzy zażywają antykoagulanty powinni być informowani przez lekarzy o potrzebie zwrócenia uwagi na ilość spożywanej wraz z pożywieniem witaminy K oraz na jej zawartość w preparatach wielowitaminowych, które są dostępne bez recepty (np.: Centrum, Vigor Plus czy Baby K). Niewiedza może spowodować nieskuteczność terapii tymi lekami i zwiększyć ryzyko wystąpienia zakrzepicy [22].

Do podobnych reakcji może dojść u pacjentów konsumujących duże ilości produktów, takich jak: majonez, ziarna soi, awokado oraz u osób stosujących diety odchudzające. Może również się zdarzyć, że działanie antagonistów witaminy K zostanie zwiększone na skutek stosowania diety ubogiej w witaminę K lub u pacjentów, u których rozpoznano zaburzenia wchłaniania tłuszczów, bądź leczonych antybiotykami oraz preparatami zawierającymi witaminę E [23].

Chorym stosującym VKA zalecano zmniejszenie spożycia lub nawet eliminację produktów zawierających witaminę K. Aktualne zalecenia przewidują stosowanie regularnych dawek filochinonu z pokarmem każdego dnia, gdyż badania wykazały, że pacjenci odżywiający się w ten sposób częściej osiągnęli lepsze wartości INR w porównaniu z chorymi stosującymi dietę ograniczającą (tab. 2) [21].

## Błonnik a leki

Wszystkim jest znane korzystne działanie błonnika pokarmowego, który zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia udaru, choroby niedokrwiennej serca, otyłości czy nadciśnienia tętniczego. Błonnik pokarmowy w przewodzie pokarmowym nie ulega trawieniu ani wchłonięciu. Tworzy jednak warunki dla rozwoju prawidłowej mikroflory jelitowej, wzmacnia perystaltykę jelit oraz wypełnia żołądek, powodując uczucie sytości. Błonnik może również reagować z niektórymi preparatami leczniczymi, powodując skutki uboczne. Preparaty naparstnicy, takie jak Digoxin czy Bemecor stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca i niewydolności krążenia charakteryzuje słabsze wchłanianie, gdy są przyjmowane wraz

z błonnikiem lub krótko po jego spożyciu. Ograniczenie wchłaniania tych preparatów może nasilić niewydolność serca lub spowodować pojawienie się powikłań zakrzepowo-zatorowych. Należy wystrzegać się posiłków bogatych w błonnik, stosując trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak amitryptylina czy imipramina. Substancje te również nie zostaną prawidłowo wchłonięte, a zmniejszenie ich stężenia we krwi może skutkować pogorszeniem się stanu psychicznego pacjenta [1].

Błonnik powoduje także obniżenie stężenia litu we krwi – preparatu stosowanego w zaburzeniach układu nerwowego. Korzystne interakcje zaobserwowano w połączeniu błonnika z lewodopą stosowaną u osób cierpiących na chorobę Parkinsona. Błonnik powoduje przyspieszoną perystaltykę jelit oraz skrócenie opróżniania żołądka, przez co zwiększa się wchłanianie, a jednocześnie stężenie lewodopy we krwi [24].

Pozytywny skutek zaobserwowano również podczas zażywania symwastatyny wraz z preparatem z babki płesznik – *Plantago psyllium*. Terapia symwastatyną oraz preparatem błonnikowym wpłynęła na zmniejszenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów o ok. 23%, a stężenie cholesterolu LDL oraz apolipoproteiny zmniejszyło się o ponad 30% w stosunku do osób zażywających sam lek [25].

## Tyramina

Do substancji farmakologicznie czynnych obecnych w żywności i mogących reagować z żywnością zalicza się aminy biogenne, takie jak: tyramina, putrescyna, kadaweryna czy histamina. Produkty zawierające te substancje to m.in.: niektóre gatunki serów, ryb, dojrzałe banany czy awokado. Najwięcej poznanych reakcji dotyczy tyraminy, która może wpływać na działanie leków przeciwdepresyjnych (inhibitory monoaminooksydazy – moklobemid), przeciwbakteryjnych (furazolidon) i przeciwgruźliczych (izoniazyd) [12].

Tyramina należy do amin sympatykomimetycznych, która powstaje z rozkładu białek żywności fermentującej lub długo przechowywanej, takiej jak ryby solone, wędzone i marynowane, bób, sery dojrzewające (cheddar), soja (sosy), drożdże,

**Tabela 2.** Substancje/czynniki wpływające na poziom INR [23]

**Table 2.** Substances/agents affecting the INR [23]

Zwiększenie INR	Obniżenie INR
Sok grejpfrutowy, wilcza jagoda, sok żurawinowy, kozieradka, nasiona rumianku, szalwia czerwonorzeniowa, anyż, natka pietruszki, kasztanowiec zwyczajny, pieprzowiec roczny, seler, lucerna, lukrecja, ekstrakt z papai, chrzan, cebula, czosnek, szafran indyjski, ginkobiloba, imbir	warzywa zielone, koenzym Q, preparaty zawierające witaminę K, zielona herbata, majonez, ziarna soi, wątroba przeżuwaczy, dieta odchudzająca



salami, wątroba wołowa i drobiowa, koncentraty mięsne, wina (wermut, chianti), czekolada, awokado, przejrzałe banany, figi. W metabolizmie tyraminy do związków wydalaných z moczem bierze udział enzym – monoaminooksydaza (MAO) [1].

Inhibitory monoaminooksydazy to preparaty, które jako pierwsze zostały wprowadzone w celu leczenia depresji, ale ich stosowanie ograniczono ze względu na częste interakcje oraz działania niepożądane [26].

Leki, które powodują ograniczenie działania oksydazy monoaminowej sprawiają, że zostaje zahamowany proces metabolizmu tyraminy w organizmie. Zablockowanie metabolizmu tyraminy powoduje zwiększenie jej stężenia w organizmie [1]. Nadmiar tyraminy prowadzi do pobudzenia układu adrenergicznego, co skutkuje uwolnieniem noradrenaliny oraz adrenaliny. Zjawisko to może powodować takie objawy, jak: ból głowy, wzrost ciśnienia tętniczego, zapaść, tachykardia, zaburzenia widzenia, niepokój, spowolnienie ruchowe i dreszcze. W szczególnych przypadkach może dojść do udaru mózgu, śpiączki, a nawet śmierci. Do takich sytuacji dochodzi po spożyciu już ok 6 mg tyraminy, reakcja ta jest również znana pod nazwą „efekt serowy” [12]. Interakcje dotyczące tyraminy są trudne do określenia, gdyż zawartość tej aminy w produktach spożywczych różni się. Jej ilość zależy głównie od czasu przechowywania artykułów, dlatego osobom zażywającym inhibitory MAO zaleca się unikanie produktów długo dojrzewających, długo przechowywanych i takich, które mogą być zepsute [1]. Pacjenci zażywający inhibitory monoaminooksydazy powinni nosić bransoletkę medyczną z powiadomieniem o ich stosowaniu [26].

Do artykułów spożywczych zawierających duże ilości tyraminy należą:

- produkty mleczne – sery, głównie długo dojrzewające, takie jak: brie, cheddar, blue, ementaler, camembert, parmezan, roqufort oraz jogurty i kwaśna śmietana,
- produkty zbożowe – pieczywo, które w swoim składzie może zawierać przejrzałe owoce lub rodzynki,
- mięso, ryby – salami, pepperoni (wędzone), pasta z krewetek, anchois, wątróbki i pasztety, które są przechowywane parę dni, ryby wędzone oraz marynowane, dziczyzna, kawior,
- warzywa – kiszona kapusta, pomidory, keczup, bób, tofu,
- owoce – awokado (dojrzałe), przejrzałe banany, inne owoce, które są sfermentowane, rodzynki oraz figi,
- napoje alkoholowe – wina wermut i chianti, likiery, sherry, szampan, białe wina oraz bezalkoholowe wina i piwa,

– inne produkty – czekolada, ekstrakty drożdżowe, sos chili, sos sojowy, preparaty białkowe [1].

Restrykcje żywieniowe w przypadku odstawienia leków powinny być uwzględniane i kontynuowane jeszcze przez 2 tygodnie [26].

## Soki owocowe

Pisząc o możliwości wystąpienia interakcji związanych z zażywaniem leków, należy wspomnieć o ryzyku, które jest związane ze spożyciem soków owocowych, a głównie z sokiem grejpfrutowym. Ze wszystkich soków to właśnie on powoduje najwięcej niekorzystnych reakcji z większością stosowanych leków.

Pacjent w wieku 79 lat chorujący na płamiecę stosujący cilostazol oraz aspirynę jednocześnie spożywał sok grejpfrutowy. W chwili rezygnacji z tego soku jego choroba zniknęła, najprawdopodobniej był to skutek zahamowania metabolizmu cilostazolu przez składniki obecne w soku [27].

Grejpfrut to wiecznie zielone drzewo owocujące. Owoce mają charakterystyczny słodko-gorzki smak. Miąższ przyjmuje kolor od szarego do różowego i jest to zależne od zawartości likopenu w owocu. W miąższu grejpfruta można znaleźć kumarynę oraz jej pochodne, od 4 do 6% cukrów, pochodne furanokumaryny (6,7-dihydroksybergamotyna, psoralen, bergapten), flawonoidy pod postacią glikozydów flawonowych oraz flawonowych. Są to m.in.: hesperydyna, rutyna, naringina, neohesperydyna, narirutyna, prurina, naringenina, kwercetyna, kampferol, hesperetyna, chryzyna. Najwięcej flawonoidów jest obecnych w śnieżnej osłonce owocu. Kampferol oraz naringenina mają silne właściwości przeciwnadciśnieniowe oraz antyoksydacyjne podobne do właściwości witaminy E. Mimo korzystnego wpływu na organizm, zauważono jego negatywne oddziaływanie w związku ze zmienioną kinetyką medykamentów. Okazuje się, że interakcje te zależą głównie od enzymów wchodzących w skład grupy cytochromu P450 [28].

Cytochrom P450 bierze udział w I fazie biotransformacji ksenobiotyków, jest również określany jako układ monoooksydaz P450 lub układ hemoprotein. Jest obecny zwłaszcza w wątrobie i przewodzie pokarmowym (głównie w jelicie cienkim) [1]. Największe znaczenie spośród odkrytych izoenzymów cytochromu P450 mają CYP1, CYP2, CYP3, które odpowiadają za metabolizm w organizmie człowieka ok. 70% substancji. CYP3A4 to główna izoforma CYP3A, jest odpowiedzialny za proces katalizy wielu procesów w organizmie człowieka (eliminację oraz inaktywację większości farmaceutyków). Bierze również udział w re-

akcji oksydacji niektórych leków (ok. 100), takich jak: antagoniści wapnia, statyny czy leki antyarytmiczne [28].

Sok grejpfrutowy spowalnia metabolizm wielu leków, powodując inhibicję enzymów CYP3A, przez co lek nie zostaje zmetabolizowany prawidłowo, a jego stężenie we krwi się zwiększa. W szczególnych przypadkach można odnotować 3–10-krotne zwiększenie stężenia leku – dotyczy to np. blokerów kanału wapniowego. Jest to przyczyną powstawania objawów niepożądanych [1]. Wykazano, że w większym stopniu CYP3A4 jest hamowany przez kwercetynę oraz bergapten niż przez naringeniny czy naringiny [29]. Biodostępność leku się zwiększa, gdy jest on przyjmowany po pewnym czasie od spożycia soku. Obserwacje wykazują, że biodostępność leku zwiększa się dwukrotnie, jeśli jest zachowany 12-godzinny odstęp [30].

Przykłady leków metabolizowanych z udziałem cytochromu (tab. 3):

– statyny – symwastatyna, badania wykazały, że nawet 1 szklanka soku grejpfrutowego podana jednocześnie z lekiem powodowała, że stężenie leku w czasie (AUC) oraz maksymalne stężenie leku (C<sub>max</sub>) zwiększało się nawet 4-krotnie. Udowodniono również, że odstęp między spożyciem tego napoju a zażyciem symwastatyny, który wynosił 24-godzinny był wystarczający, aby wyeliminować

wpływ soku na metabolizm tego medykamentu [32],

– antagoniści wapnia – felodypina, wykazano, że pod wpływem soku grejpfrutowego biodostępność felodypiny zwiększa się nawet 2-krotnie. Reakcja ta może doprowadzić do rozszerzenia naczyń, zwiększenia częstości pracy serca lub zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi [19],

– leki immunosupresyjne – cyklosporyna, spożycie tego leku w obecności soku grejpfrutowego powoduje nawet 3-krotne zwiększenie stężenia leku w organizmie na skutek inhibicji CYP3A4, co może doprowadzić do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi oraz wystąpienia napadu drgawek [1],

– leki przeciwhistaminowe – astemizol, spożycie tej substancji wraz z sokiem grejpfrutowym powoduje znaczne zwiększenie stężenia tego leku w organizmie, nawet 3–12-krotne. Interakcja ta może być przyczyną powstania reakcji niepożądaney, tzw. częstoskurczu polimorficznego, czyli zaburzenia rytmu serca [1],

– benzodiazepiny – triazolam, midazolam, zwiększenie stężenia leku w organizmie również 3–12-krotne jako skutek jednoczesnego zażycia leku oraz soku grejpfrutowego, czego objawem może być depresja oddechowo-krążeniowa [1].

Należy również podkreślić, że niektóre doniesienia wskazują na hamujący wpływ soku grejpfrutowego na mechanizm działania P-glikoproteiny (P-gp) – białka transportowego, które jest odpowiedzialne za wchłanianie niektórych leków oraz polipeptydu transportera anionów organicznych (OATP). Hamujący wpływ soku grejpfrutowego na te substancje może spowodować zahamowanie wchłaniania niektórych leków, np. feksofenadyny.

Trzeba również pamiętać o suplementach diety, w skład których wchodzi wyciąg z grejpfruta. Są to zwykle preparaty, które mają za zadanie wspomagać odchudzanie.

Ważne staje się spożywanie grejpfrutów i picie ich soku, biorąc pod uwagę jak wiele osób cierpi na choroby metaboliczne (włączając choroby sercowo-naczyniowe, hiperlipidemię czy nadciśnienie tętnicze), pacjentów mających zaburzenia psychiczne lub leczonych antagonistami wapnia. W przypadku wielu leków zwiększenie ich stężenia w organizmie wiąże się z podwyższoną częstotliwością wystąpienia objawów niepożądanych [30]. Rozsądnie jest nie spożywać jednocześnie tych preparatów, przypuszcza się jednak, że odstęp 4-godzinny pozwoli uniknąć niepożądanych interakcji [1]. W świetle szeroko zakrojonego wpływu soku grejpfrutowego na farmakokinetykę różnych leków zarówno lekarze, farmaceuci, jak i dietetycy powinni być świadomi tych interakcji. Należy

**Tabela 3.** Przykłady leków metabolizowanych z udziałem cytochromu P-450 [31]

**Table 3.** The examples of drugs metabolised by the cytochrome P450 [31]

Typ leku/zastosowanie	Lek (przykład)
Pochodne benzodiazepiny	diazepam, midazolam, triazolam
Przeciwyarytmiczne	amiodaron
Statyny	atrowastatyna, simwastatyna, lowastatyna
Przeciwhistaminowe	astemizol, loratadyna
Antagoniści wapnia	felodypina, nifedypina, werapamil
Przeciwdepresyjne	klomipramina
Nasenne	zolpidem
Przeciwbólowe	kodeina, tramadol
Steroidy	kortyzol, prednizon
Inhibitory proteaz/przeciwwirusowe	sankwinawir, indinawir, ritonawir
Inhibitory pompy protonowej (IPP)	omeprazol, pantoprazol, lansoprazol
Przeciwdrgawkowe	karbamazepina
Immunosupresyjne	cyklosporyna

podjąć próbę ostrzegania oraz edukowania pacjentów o potencjalnych skutkach jednoczesnego spożywania niektórych grup leków z sokiem grejpfrutowym [30].

Niektóre leki stosowane w zakażeniach, należące do grupy fluorochinolonów, wchodzi w interakcje z sokiem pomarańczowym. Sok pomarańczowy w połączeniu z ciprofloksacyną hamuje jej wchłanianie i powoduje, że maksymalne stężenie tego leku w organizmie staje się o 21% mniejsze. Sok pomarańczowy, który jest „wzmacniany” wapniem wywołuje natomiast zmniejszenie stężenia tego leku w organizmie nawet o 41%. Przetwory z gorzkiej pomarańczy, które są często spotykane jako składnik w suplementach diety mających na celu wspomagać odchudzanie, mogą działać podobnie jak sok grejpfrutowy, czyli hamować działanie enzymów cytochromu P450 [33].

Żurawina amerykańska to owoc stosowany jako środek profilaktyczny w zakażeniach dróg moczowych. Jednoczesne stosowanie soku z żurawiny lub suplementów zawierających w swym składzie te owoce wraz z niektórymi lekami może doprowadzić do niekorzystnych interakcji. Związki obecne w tym owocu – triterpeny wykazują działanie hamujące na izoenzymy CYP3A4 [25]. Popijanie warfaryny sokiem żurawinowym może spowodować zmiany w wartości INR oraz doprowadzić do krwawień. Mechanizm tej reakcji polega na hamowaniu znajdującego się w żurawinie CYP3A4 i/lub enzymu CYP2C9, które odpowiadają za metabolizm warfaryny [30].

Jabłka oraz ich produkty są bogate w polifenole, dzięki czemu korzystnie wpływają na zdrowie, ale w niektórych przypadkach przy jednoczesnym stosowaniu tych produktów wraz z lekami może dojść do niekorzystnych interakcji. Sok jabłkowy hamuje działanie CYP1A1 oraz prawdopodobnie zmniejsza aktywność OATP. Na skutek tej interakcji znacznie zmniejsza się biodostępność np. feksofenadyny – leku przeciwhistaminowego [30].

## Grillowane/smażone mięso

Zwęglone grillowane mięso zawiera heterocykliczne aminy oraz wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, które są substratami enzymu CYP1A1. Związki powstałe podczas grillowania mięsa powodują indukcję tego enzymu. Na skutek pobudzenia CYP1A1 znacznie zwiększa się metabolizm teofiliny – leku stosowanego u chorych na astmę oskrzelową. Na skutek przyspieszenia metabolizmu tego leku dochodzi do zmniejszenia jego stężenia we krwi chorego, co może skutkować pojawieniem się duszności. Nie zaleca się jednoczesnego zażywania preparatów teofiliny i spożywania grillowanego lub smażonego mięsa [1].

## Inne produkty

Skrobia kukurydziana, kazeiniany, karagen czy olej kokosowy w połączeniu z fenytoiną (lek przeciwpadaczkowy) mogą doprowadzić do zmniejszenia skuteczności leczenia lub całkowitego braku efektów terapeutycznych. Obecne w tych produktach związki wielocząsteczkowe po połączeniu z fenytoiną tworzą kompleksy trudne do wchłonięcia, czego skutkiem jest zmniejszenie stężenia leku we krwi [1].

Kwas cytrynowy stosowany w połączeniu z preparatami, w których składzie znajduje się aluminium może doprowadzić do nadmiernego wchłaniania aluminium, co z kolei ma toksyczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy [10].

Olestra jest to poliestr sacharozy, substytut tłuszczu obecny w wielu produktach, najczęściej spotykany w przekąskach, frytkach lub lodach. Produkt ten powoduje zmniejszenie wchłaniania witaminy A oraz E z przewodu pokarmowego. Witamina A jest często stosowana w chorobach skóry, np. trądziku czy łuszczycy, a witamina E jest wykorzystywana wspomagająco w leczeniu chromania przestankowego i niepłodności, znana jest również ze swych właściwości antyoksydacyjnych [1].

Czerwona papryka, ale również przetwory z tego produktu, takie jak przeciery czy sosy wchodzi w interakcję z teofiliną (lek rozszerzający oskrzela). Pod jej wpływem następuje zwiększenie wchłaniania teofiliny z przewodu pokarmowego. Nadmiar leku we krwi może spowodować zaburzenia pracy serca, bóle głowy, niepokój, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia snu, pobudzenie psychochoruchowe, skurcze mięśni [1].

Substytuty soli kuchennej (sole potasowe) – stosowanie tych preparatów może powodować zwiększenie stężenia potasu w organizmie, co jest niekorzystne dla osób chorych na zespół nerczycowy, niewydolność krążenia czy marskość wątroby, stosujących np. hydrochlorotiazyd – diuretyk oszczędzający potas. Leki te powodują zatrzymanie potasu w organizmie, dlatego jednoczesne stosowanie w diecie bogatej w ten pierwiastek soli kuchennej może doprowadzić do nadmiernego stężenia potasu we krwi. Interakcja ta może być przyczyną wystąpienia: osłabienia mięśni, senności, parestezji kończyn, bólu głowy, zaburzenia czynności lub nawet zatrzymania akcji serca.

Sole potasowe lub soki pomidorowe (bogate źródło potasu) stosowane jednocześnie z inhibitorami konwertazy angiotensyny (np. kaptopryl, chinapryl, enalapryl) mogą dawać podobne objawy jak wymienione wyżej. Inhibitory ACE (*angiotensyn converting enzyme*) to leki stosowane u pacjentów mających nadciśnienie tętnicze krwi. Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny

wiąże się z ryzykiem zwiększenia stężenia potasu we krwi. Jednoczesne zażywanie inhibitorów ACE i produktów bogatych w potas nie jest wskazane ze względu na możliwość wystąpienia interakcji [1].

U pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze krwi lub niewydolność krążenia, u których dodatkowo występują obrzęki zaleca się, aby ograniczyli ilość spożywanej soli (NaCl). Ci sami pacjenci, którzy dodatkowo leczą się niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi powinni powiadomić o tym swojego lekarza prowadzącego, gdyż może to doprowadzić do zaburzenia funkcji nerek lub nawet ich uszkodzenia. Drastyczne ograniczenie spożycia soli zwłaszcza u osób w starszym wieku może przyczynić się do nieprawidłowości w ukrwieniu nerek oraz do zaburzeń w ich funkcjonowaniu. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą również powodować tego typu zaburzenia w organizmie, dlatego należy wystrzegać się jednoczesnego ograniczenia sodu oraz zażywania tych leków w celu wyeliminowania możliwości skumulowania się 2 negatywnych czynników.

Jednoczesne ograniczenie spożycia soli i zażywanie preparatów litu stosowanych w leczeniu chorób układu nerwowego (zwłaszcza u osób starszych) może ponadto przyczynić się do nadmiernego stężenia litu w organizmie. Ograniczenie sodu w diecie łączy się ze zwiększeniem reabsorpcji leku w kanalikach nerkowych. Nadmiar litu w organizmie to możliwość wystąpienia: nadciśnienia tętniczego krwi, depresji, zaburzeń pracy serca, zdenerwowania, problemów ze snem [1].

Kofeina, a raczej produkty mające w swym składzie kofeinę, np. kawa, coca-cola, mogą wchodzić w interakcje z różnymi lekami. Najpopularniejsza interakcja z kofeiną występuje u pacjentów chorujących na astmę oskrzelową leczonych preparatami teofiliny. Teofilina ma podobną budowę chemiczną do kofeiny, dzięki czemu w organizmie ich działanie sumuje się. Dodatkowo kofeina powoduje zmniejszenie metabolizmu teofiliny w wątrobie, co skutkuje zwiększeniem stężenia tego preparatu w organizmie. Następstwami łączenia kofeiny z preparatami teofiliny mogą być: pobudzenie, bóle głowy, zaburzenia snu, niepokój, tachykardia.

Niektóre leki przeciwbólowe, które w swym składzie mają kwas acetylosalicylowy lub aminofenazon nie powinny być stosowane jednocześnie z kofeiną, dochodzi wówczas do synergizmu hiperaddycyjnego. Kofeina znajduje się w produktach spożywczych, ale również w niektórych lekach. Łączenie niektórych leków przeciwbólowych (np. Apap Extra) czy przeciwgorączkowych (np. Coffe-par) z kofeiną zawartą w żywności może spowodować nadmierną ilość tej substancji w organizmie. Kofeina pobudza ośrodkowy układ nerwowy, przez co jej nadmiar w organizmie może objawiać się bezsennością, tachykardią, bólem głowy, zaburzeniami w koncentracji, drażliwością a nawet zaburzeniami pracy serca. Warto wspomnieć, że większość z tych leków jest dostępna na rynku jako leki OTC – wydawane bez recepty. Produkty bogate w kofeinę to: kawa, herbata, coca-cola, czekolada, napoje energetyzujące typu Red Bull [1].

## Piśmiennictwo

- [1] Jarosz M., Dzieniszewski J.: Uważaj co jesz, gdy zażywasz leki – interakcje między żywnością, suplementami diety a lekami. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
- [2] Suliburska J., Chiniewicz B.: Czynniki żywieniowe i pozażywieniowe wpływające na działanie leków. *Farm. Pol.* 2012 68(1), 43–48.
- [3] Woron J., Trąbka-Janik E., Kostka-Trąbka E.: Leki ziołowe czy całkowicie bezpieczne. *Probl. Ter. Monitor.* 2004, 15(4), 161–169.
- [4] Gertig H., Przysławski J.: Interakcje leków ze składnikami pożywienia. *Bromatologia, zarys nauki o żywności i żywieniu.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007, 263–272.
- [5] Szkup M.: Ile wydaje na leki OTC przeciętny Polak? <http://biotechnologia.pl/farmacja/aktualnosci/ile-wydaje-na-leki-otc-przecietnypolak>, 13098 (data dostępu: 27.11.2014).
- [6] Sudak I.: Rekord polskiej lekomanii – leki bez recepty kupujemy na potęgę. [http://m.wyborcza.biz/biznes/1,106501,16662090,Rekord\\_polskiej\\_lekomanii\\_leki\\_bez\\_recepty\\_kupujemy.html](http://m.wyborcza.biz/biznes/1,106501,16662090,Rekord_polskiej_lekomanii_leki_bez_recepty_kupujemy.html) (data dostępu: 27.11.2004).
- [7] Jarosz M., Dzieniszewski J.: Interakcje leków z żywnością i alkoholem. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2004.
- [8] Skrypnik D., Skrypnik K., Suliburska J., Bogdański P., Pupek-Musialik D.: Interakcje leków z żywnością w chorobach metabolicznych. *Forum Zab. Metabol.* 2013, 4(4), 192–198.
- [9] Janiec W.: Farmakodynamika. Tom 1. Podręcznik dla studentów farmacji. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014.
- [10] Korzeniowska K., Jabłecka A.: Interakcje leków z pożywieniem. *Farm. Współcz.* 2008, 1, 24–30.
- [11] Welk B., Szeligowski M., Trochonowicz I.: Analiza interakcji leków z pokarmami. Część I. *Farm. Pol.* 2004, 60(7), 315–319.
- [12] Gertig H.: Interakcje leków z żywnością. *Żywnienie człowieka zdrowego i chorego.* Red.: Grzymisławski M., Gawęcki J. PWN, Warszawa 2010, 420–433.
- [13] Zygałdo E., Kozaczuk P.: Interakcje na etapie dystrybucji leków. [http://lekiinformacje.pl/88,interakcje\\_na\\_etapie\\_dystrybucji\\_lekow.html](http://lekiinformacje.pl/88,interakcje_na_etapie_dystrybucji_lekow.html) (data dostępu: 28.11.2014).



- [14] Jeziorna M., Klimowicz A., Bielecka-Grzela S.: Wpływ glikoproteiny P oraz wybranych izoenzymów cytochromu P-450 na azolowe leki przeciwgrzybicze. *Post. Derm. Alerg.* 2009, 26(6), 533–538.
- [15] Danysz A.: Leki i pożywienie. <http://www.resmedica.pl/leki-i-leczenie/leki-ipozywienie> (data dostępu: 30.11.2014).
- [16] Daneshmed T.K., Roberts C.J.: The influence of food on the oral and intravenous pharmacokinetics of a high clearance drug: a study with labetolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982, 14(1), 73–78.
- [17] Bialecka M., Adamiak U., Gawrońska-Szklarz B.: Optymalizacja leczenia choroby Parkinsona preparatami lewodopy. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2009, 43(5), 446–439.
- [18] Cichosz G., Czeczot H.: Kontrowersje wokół białek. *Pol. Mer. Lek.* 2013, 210(397), 1–5.
- [19] Woźnicka-Leśkiewicz L., Wolska-Bułach A.: Interakcje między lekami hipotensyjnymi i żywnością. *Nadciśnienie Tętnnicze* 2011, 15(2), 201–209.
- [20] Suliburska J.: Interakcje doksycykliny z pożywieniem. *Farm. Współcz.* 2011, 4, 83–84.
- [21] Bushra R., Aslam N., Yar Khan A.: Food-Drug Interactions. *Oman Med. J.* 2011, 26(2), 77–83.
- [22] Paśko P., Zachwieja Z.: Interakcje witaminy K z pożywieniem i lekami. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2009, 3, 1036–1040.
- [23] Sawicka-Powierza J., Rogowska-Szadkowska D., Ołtarzewska A.M., Chlebicz S.: Czynniki wpływające na działanie doustnych antykoagulantów. *Interakcje z lekami i pożywieniem. Pol. Merk. Lek.* 2008, 143, 458–462.
- [24] Bojarowicz H., Dźwigulska P.: Suplementy diety. Część III. Interakcje suplementów diety z lekami. *Hygeia Public Health* 2012, 47(4), 442–447.
- [25] Zabłocka-Słowińska K., Jawna K., Grajeta H., Biernat J.: Interakcje pomiędzy składnikami suplementów diety a wybranymi lekami stosowanymi w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2013, 2, 132–139.
- [26] Wimbiscus M., Kostenko O., Malone D.: MAO inhibitors: Risks, benefits, and lor. <http://www.ccjm.org/content/77/12/859.long> (data dostępu: 19.12.2014).
- [27] Bushra R., Aslam N., Yar Khan A.: Food-Drug Interactions. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3191675/> (data dostępu: 2.03.2015).
- [28] Kałdońska M., Sterna R., Drożdżik M.: Wpływ soku grejpfrutowego na farmakokinetykę leków zależną od cytochromu P-450 3A4. *Farm. Pol.* 2005, 61(1), 30–35.
- [29] Wolnicka K.: Suplementy diety zawierające składniki roślinne – ryzyko interakcji z lekami. *Żyw. Człow. Med. tab.* 2011, 38(3), 216–222.
- [30] Rodriguez-Fragoso L., Reyes-Esparza J.: Fruit/Vegetable-Drug Interactions: Effects on Drug Metabolizing Enzymes and Drug Transporters. <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/41523.pdf> (data dostępu: 8.03.2015).
- [31] Kostka-Trąbka E., Woron J.: Izoenzym cytochromu P450 a problem interakcji leków. *Interakcje leków w praktyce klinicznej.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006, 13–24.
- [32] Piotrowicz J., Pazur A., Zachwieja Z.: Statyny i ich interakcje z pożywieniem. Cz. III. Symwastatyna, Fluwastatyna, Atrowastatyna, Rosuwastatyna. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2008, 41(4), 1023–1029.
- [33] Mszaros J.: Soki owocowe a leki: ciąg dalszy. *Ter. Lek.* 2002, 52(3), 53.

**Adres do korespondencji:**

Ewelina Swora-Cwynar  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki  
ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań  
e-mail: eswora@ump.edu.pl

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 23.09.2015 r.

Po recenzji: 8.11.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 6.02.2016 r.

Received: 23.09.2015

Revised: 8.11.2015

Accepted: 6.02.2016