

Interakcije lekova i hrane

Interakcije lekova predstavljaju kvalitativno odnosno kvantitativno menjanje delovanja jednog leka drugim lekom pri njihovoj istovremenoj primeni.

Interakcije su uzajamna dejstva lekova i drugih supstanci pri kojima se menjaju njihova farmakološka svojstva.

Lekovi mogu stupati u interakciju sa:

- sastojcima hrane
- endogenim transmitterima i hormonima
- drugim lekovima

Interakcije mogu biti terapijski korisne što je ujedno i razlog za polimedikaciju ali mogu biti i terapijski štetne i nepoželjne, nastale kao posledica polipragmazije.

Upotreba više lekova u isto vreme se ne može izbeći. Dva su glavna razloga za to. Najpre, danas je u populaciji sve veći broj hroničnih bolesnika, koji stalno uzimaju neki lek i zahvaljujući tome su uslovno zdravi (dijabetičari, epileptični bolesnici, hipertenzivni bolesnici, zdrave žene koje uzimaju oralne kontraceptive). Druga bolest koja se pojavi kod takvog bolesnika neizbežno nalaze primenu novog leka. Uz to, ti bolesnici često koriste lekove koji su dostupni bez propisivanja, u slobodnoj prodaji OTC preparati, tako da se verovatnoća stupanja lekova u interakcije eksponencijalno povećava. Sa druge strane, mnoge bolesti se efikasnije i sigurnije leče sa više lekova (kombinovanom terapijom).

Ako se uzme u obzir i činjenica da i ono sa čime je čovek u svakodnevnom kontaktu ili ga uzima (kao razna pića, piće alkohol, nikotin, razni zagađivači iz okoline, rezidui u hrani i piću i dr.) nije indiferentno, mogućnost interakcija sa lekovima je velika.

Interakcije između hrane i lekova mogu imati značajan uticaj na uspeh farmakoterapije kao i na težinu i učestalost nus pojava mnogih lekova.

Najveći broj interakcija ima za posledicu ubrzano, odloženo ili produženo delovanje leka.

Kako i zašto dolazi do interakcije hrane i lekova?

- Najveći broj lekova se primenjuje oralno;
- Zajednički put hrane i lekova od mesta ulaska u organizam do mesta delovanja;
- Konkurencija hrane i lekova za različite procese u organizmu;
- Sinergizam i antagonizam

Od čega zavisi efekat interakcija hrane i lekova?

- Vrste leka i načina upotrebe leka;
- Količine i sastava obroka;
- Genetskih faktora;
- Uzrasta;
- Zdravstvenog stanja;
- Unošenja alkohola;
- Pušenja

Osobe sa najvećim rizikom od pojave interakcija lekova i hrane

- *Deca i adolescenti*
- *Starije osobe*
- *Loše uhranjene osobe*
- *Gojazne osobe*
- *Hronični bolesnici*

Interakcije lekova i hrane mogu da se posmatraju na četiri osnovna nivoa:

1. Na nivou digestivnog trakta (fizička i hemijska interakcija)

Hrana svojim prisustvom može da utiče na brzinu resorpcije iz GIT-a, što zavisi od vremena proteklog između uzimanja hrane i leka.

Kada treba uzeti lek?

- 1h pre obroka ili 2h posle obroka
- Za vreme obroka

Po pravilu, uzimanje leka posle jela u različitoj meri smanjuje i stepen i brzinu resorpcije leka iz GIT-a. Ali, negde prisustvo hrane povećava biološku raspoloživost. Hrana bogata mastima ubrzava i povećava apsorpciju liposolubilnih lekova (grizeofulvin i hloramfenikol). Žučne soli zahvaljujući svom površinski aktivnom potencijalu povećavaju rastvorljivost liposolubilnih lekova i zato se njihova bioraspoloživost povećava kada se oni uzimaju za vreme masnih obroka.

Uticaj hrane kao obroka na apsorpciju nekih antibiotika

| Smanjena apsorpcija | Produžena apsorpcija | Povećana apsorpcija |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| većina: | | |
| <i>eritromicina</i> | <i>neki:</i> | <i>neki</i> |
| <i>penicilina</i> | <i>cefalosporini</i> | <i>eritromicini</i> |
| <i>tetraciklina</i> | <i>eritromicini</i> | |
| <i>rifampicin</i> | | |

Priroda hrane, pH vrednost, količina vode u GIT-u menjaju rastvorljivost lekova. Uzimanje lekova sa gaziranim pićima ili kiselim sokovima (citrusi, grejpfrut, jabuka) može da dovede do rastvaranja leka u želucu umesto u crevima i tako smanji njegovu bioraspoloživost.

Antibiotici uništavaju crevnu floru što dovodi do dijareje i smanjene apsorpcije nutrijenata. Kontrolisane studije su pokazale da uzimanje probiotika prevenira antibioticima izazvanu dijareju.

Dugotrajna upotreba antibiotika može da dovede do deficita vitamina K zbog uništavanja crevne flore koja ga sintetiše. Rezultat toga je hemoragija. Suplementacija vitaminom K tokom terapije ovim lekovima može da bude od velike pomoći.

2. Na nivou presistenskog metabolizma

Lekovi i hrana uneti zajedno povećavaju priticanje krvi u jetru pa aktivne supstance koje se metabolišu u jetri ostaju u njoj još kraće vreme što povećava njihovu bioraspoloživost.

Kada je u pitanju vegetarijanska ishrana, poluvreme eliminacije lekova koji se metabolišu hepatičkom oksidacijom je veće kod vegetarijanaca nego kod populacije koja jede meso. Kod ovih osoba potrebne su manje srednje dnevne doze lekova koji se na taj način metabolišu. Dugotrajna upotreba većih količina alkohola dovodi do ciroze jetre što može da dovede do smanjenog metabolisanja nekih lekova koji tada ostaju duže u sistemu i mogu dodatno da oštete jetru.

Neadekvatan način ishrane kao npr. deficit nekih vitamina može da ima uticaj na metabolizam nekih lekova u jetri. Suplementacija vitamina B grupe pojačava efekat tricikličnih antidepresiva i fluoksetina.

3. Na nivou sistemske cirkulacije

Nosači lekova su albumini plazme. Na lek protein vezivanje, hrana utiče preko dva mehanizma:

- Plazma-protein koncentracije;
- Plazma-masne kiseline koncentracije

Pri nedovoljnom unošenju proteina, nema dovoljno mesta za vezivanje leka pa je veća koncentracija leka u slobodnom obliku. Njegov farmakološki efekat je pojačan ali je eliminacija ubrzana.

Slobodne masne kiseline se takođe vezuju za albumine plazme. Mastan obrok povećava koncentraciju masnih kiselina u krvi nakon 12h, a i gladovanje od 40h povećava nivo slobodnih masnih kiselina jer se one oslobađaju iz masnog tkiva.

Neki lekovi mogu da povećavaju metabolizam nutrijenata što dovodi do povećanja u njihovim potrebama i opasnosti od njihovog deficita. Fenobarbiton, fenitoin povećavaju metabolizam folne kiseline i vitamina D i K i time prouzrokuju njihov nedostatak. Naročito je opasno povećanje metabolizma vitamina D jer dovodi do osteomalacije.

Duvanski dim i dimljena hrana sadrže policiklične aromatične ugljovodonike koji su dobro poznati induktori mikrozomnih enzima jetre. Poluvreme eliminacije diazepama i oksazepama je kraće kod pušača nego kod nepušača.

4. Na nivou renalne ekskrecije

Natrijum i litijum se takmiče za tubularnu resorpciju u bubrezima. Jako slana hrana dovodi do povećanog izlučivanja litijuma čime se smanjuje njegov nivo u krvi.

Vitamin C povećava eliminaciju tricikličnih antidepresiva i tetraciklina.

Efekat lekova na unos hrane i nutritivni status

Lekovi mogu da utiču na apetit i čula mirisa i ukusa i da smanje lučenje salive što dovodi do sušenja usta, karijesa, stomatitisa.

Triciklični antidepresivi (amitriptilin) dovode do susenja usta i kiselog ili metalnog ukusa.

Fluoksetin može da prouzrokuje anoreksiju i gubitak težine.

Većina antipsihotičkih lekova (tioridazin i litijum) i tricikličnih antidepresiva pojačava apetit i mogu da dovedu do gojaznosti.

Interakcije alkohola sa lekovima

Sposobnost alkohola da stimuliše (hronična intoksikacija alkoholom), odnosno inhibiše (akutna intoksikacija alkoholom) mikrozomni enzimski sistem jetre osnova je dobro poznatih interakcija između alkohola i velikog broja lekova.

Disulfiram sam po sebi tj. u odsustvu alkohola u organizmu ne prouzrokuje nagomilavanje toksičnih koncentracija acetaldehida u organizmu što je praćeno vrlo neprijatnim simptomima kao što su osećaj toplote po telu, crvenilo kože, hipotenzija, nauzeja, vrtoglavica, povraćanje.

Interakcije alkohola i lekova

| | |
|--------------------------------------|---|
| <i>disulfiramska reakcija</i> | <i>metronidazol</i> |
| | <i>cefalosporini</i> |
| | <i>hipoglikemijski lekovi</i> |
| | <i>hloramfenikol</i> |
| <i>ostale interakcije</i> | <i>antituberkulotici</i> |
| | <i>penicilini</i> |
| | <i>sulfonamidi</i> |
| | <i>tetraciklini</i> |
| | <i>depresori CNS- anksiolitici, hipnotici, antidepresivi</i> |
| | <i>nitroglicerini</i> |
| | <i>aspirin, NSAIL</i> |

Interakcije lekova sa mlekom i mlečnim proizvodima

Tetraciklini, fluorohinoloni, antacidi, bisfosfonati grade nerastvorne komplekse sa kalcijumom koji onemogućavaju resorpciju tih lekova iz GIT-a.

Neselektivni inhibitori MAO i lekovi

Tranilcipromin i fenelzin reaguju sa tiraminom iz hrane = opasnost od cerebralnih krvarenja. Hrana bogata tiraminom: sirevi, vino, pivo, ribe, kvasac, čokolada.

Tiramin se normalno razgrađuje u jetri pod dejstvom MAO. Kada je MAO inhibisana, tiramin prolazi kroz jetru nerazgrađen i prouzrokuje oslobađanje velikih količina noradrenalina i adrenalina = hipertenzija.

Interakcije lekova i biljnih preparata

Smatra se da kantarion vrši indukciju enzima jetre i usled toga dolazi do smanjenja dejstva leka. S druge strane, nagli prestanak uzimanja kantariona dovodi do povećanja koncentracije istovremeno primenjivanog leka i do ispoljavanja njegovog toksičnog dejstva.

| <i>lek</i> | <i>biljka</i> | <i>moгуći efekti</i> |
|-----------------------------|--------------------------|---|
| <i>doksiciklin</i> | <i>gorka pomorandža</i> | <i>povećanje fotosenzitivnosti što može dovesti do opekotina pri sunčanju i pojave ospe po koži</i> |
| | <i>kantarion</i> | |
| | <i>korijander</i> | |
| | <i>ruzmarin</i> | |
| <i>inhibitori MAO</i> | <i>kantarion</i> | <i>intenziviranje efekata ovih lekova</i> |
| <i>fluoksetin</i> | <i>kantarion</i> | <i>intenziviranje efekata ovih lekova</i> |
| <i>sertralin</i> | <i>kanrarion</i> | <i>intenziviranje efekata ovih lekova</i> |
| <i>paroksetin</i> | <i>kantarion</i> | <i>intenziviranje efekata leka</i> |
| <i>oralni kontraceptivi</i> | <i>kantarion</i> | <i>pojačano krvarenje</i> |
| <i>ciklosporin</i> | <i>kantarion</i> | <i>snižen nivo ciklosporina</i> |
| <i>teofilin</i> | <i>kantarion</i> | <i>snižen nivo teofilina</i> |
| <i>preparati gvožđa</i> | <i>kantarion</i> | <i>smanjena resorpcija Fe zbog tanina</i> |
| <i>varfarin, aspirin</i> | <i>ginko biloba list</i> | <i>produženo vreme krvarenja</i> |

Treba voditi računa i o mogućem delovanju kantariona kao fotosenzibilizatora; naročito treba izbegavati kombinaciju sa lekovima koji i sami poseduju ovakvo delovanje (tetraciklini, sulfonamidi, tiazidi, hinoloni, piroksikam...) i upozoriti korisnika za moguću pojavu promena na koži.

Interakcije lekova sa sokom od grejpfruta

Blokatori Ca kanala
Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)
Imunosupresivi (ciklosporin)
Antiaritmici (amjodaron)
Antihistaminici

Biološki aktivne supstance iz soka od grejpfruta (bioflavonoidi i furanokumarini) inhibiraju enzime u jetri što dovodi do smanjenog metabolizma ovih lekova.

Kada se sok od grejpfruta uzima zajedno sa nabrojanim lekovima u intervalu od nekoliko sati, sok od grejpfruta ima potencijal da ispolji interakcioni efekat i do tri dana posle upotrebe.

Interakcije povrća sa lekovima

Beli luk može povećati dejstvo oralnih antokoagulanasa – krvarenje;
Zeleno lisnato povrće bogato vit. K može da antagonizuje dejstvo oralnih antikoagulanasa. (derivati kumarina kompetitivnim mehanizmom antagonizuju delovanje vitamina K pa tako sprečavaju sintezu svih faktora koagulacije na koje deluje vitamin K)

Interakcije lekova + kafa, čaj, koka kola

Kofein inhibira metabolizam aminofilina;
Tanini iz čaja crnog precipitiraju amitriptilin i imipramin;
Ciprofloksacin inhibira metabolizam kofeina i teofilina što dovodi do pojačanog analeptičkog efekta kofeina.

Preporuke za pojedine grupe lekova

| grupa lekova | hrana | alkohol |
|-------------------------------|--|--|
| antihistaminici | najbolje na prazan želudac da se pojača dejstvo | kod nekih alkohol povećava omamljenost i smanjuje psihofizičke sposobnosti |
| analgetici/antipiretici | za brzo dejstvo uzeti na prazan želudac | izbegavati ili ograničiti unos alkohola |
| NSAIL | najbolje uz hranu ili mleko | izbegavati ili ograničiti unos alkohola- povećana opasnost hepatotoksičnosti ili krvarenja iz GIT-a |
| kortikosteroidi | najbolje uz hranu ili mleko | |
| bronhodilatatori | masna hrana povećava apsorpciju ugljeno-hidratna smanjuje; izbegavati kofein u hrani i pićima | izbegavati alkohol zbog veće mogućnosti nus pojava |
| diuretici | izbegavati slanu hranu i hranu bogatu kalijumom uz diuretike koji štede kalijum | |
| ACE inhibitori | paziti na hranu bogatu kalijumom | |
| antikoagulansi | izbegavati hranu bogatu vit. K i visoke doze vit. E (rizik od krvarenja) | alkohol indukuje enzime jetre što smanjuje dejstvo antikoagulanasa, nagli prekid ima suprotan efekat |
| antimikrobni lekovi ampicilin | uzeti na prazan želudac ako se dobro podnose | |
| hinoloni | uzeti na prazan želudac- 1h pre ili 2h nakon obroka, izbegavati hranu bogatu kalcijumom, gvožđem i antacide – značajno se smanjuje | |

| | | |
|---|--|--|
| | konc. leka | |
| cefalosporini, makrolidi, sulfonamidi, tetraciklini | uzeti na prazan želudac-1h pre ili 2h nakon obroka | |
| MAO inhibitori | ne uzimati hranu bogatu tiraminom | ne uzimati alkohol |
| antidepresivi (SSRI) | | ne uzimati alkohol |
| H2 - blokatori | | izbegavati alkohol zbog mogućeg nadražaja želudačne sluznice |

Interakcije jesu veliki problem, jer mogu značajno uticati na ishod lečenja zbog promena efikasnosti i/ili bezbednosti primenjenih supstanci.

S obzirom na samomedikaciju i polipragmaziju, potencijalni broj interakcija lekova i hrane je svakim danom sva veći.

Nemoguće je poznavati svaku od njih.

Veliki broj interakcija je vidljiv tek posle dužeg vremenskog perioda.

Šta možemo uraditi?

Treba obratiti pažnju na kvalitet i kvantitet hrane kao i razdoblje između uzimanja pojedinih lekova i hrane.

adekvatna hrana u izbalansiranim količinama + adekvatan lek u optimalnoj dozi = optimalan terapijski efekat

Mag.farm.spec. Ivana Trifunović