

Lukasz Sobotta, Joanna M. Suliburska¹⁾, Jadwiga Mielcarek

INTERAKCJE LEK – ŻYWNOŚĆ

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Medycznego im. *K. Marcinkowskiego* w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. *Z. Kot*

¹⁾ Zakład Higieny i Toksykologii Żywności Katedry Higieny Żywności Człowieka
Wydziału Nauk o Żywności i Żywieniu

Uniwersytetu Przyrodniczego im. *A. Cieszkowskiego* w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. *J. Jeszka*

Hasła kluczowe: interakcja, lek, żywność, interakcje lek – żywność.

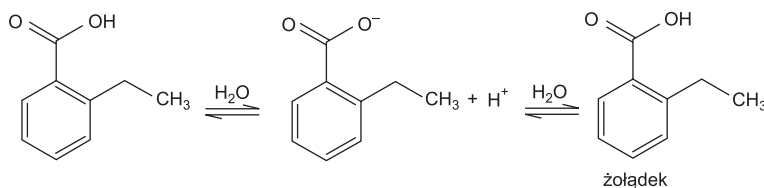
Keywords: interaction, drug, food, food – drug interactions.

Ze względu na wzrost zażywania leków w krajach rozwiniętych coraz istotniejszy staje się problem oddziaływania leków z żywnością. Według danych WHO ponad 50% pacjentów zażywających leki, nie stosuje ich zgodnie z zaleceniami (1). Leki – jako substancje chemiczne, po dostarczeniu do organizmu wywołują charakterystyczny efekt farmakologiczny, następnie ulegają przemianom przez system enzymatyczny. W podobny sposób ulega eliminacji z ustroju spożywana żywność, która stanowi mieszaninę zróżnicowanych związków chemicznych. Z tego względu istnieją duże możliwości interakcji składników żywności z lekami. Znaczącym problemem są interakcje na etapie metabolizmu leków (2).

Losy substancji leczniczych w ustroju po podaniu doustnym, są procesami wieloetapowymi. Wieloetapowość ta jest skutkiem aplikowania substancji leczniczych w zróżnicowanych postaciach leku, a także koniecznością dotarcia leku do miejsca działania. Na postać leku składają się substancje farmakologicznie czynne oraz substancje pomocnicze, które mogą być (*i*) wykorzystywane w procesie produkcji np. talk, stearynian magnezu, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia (*ii*) stosowane w celu nadania odpowiedniej postaci leku, np. spirytus, woda, żelatyna, laktoza, skrobia, itp. Po podaniu doustnym np. tabletki, następuje uwalnianie substancji farmakologicznie czynnej. Kolejnym etapem jest wchłanianie do krwiobiegu przez błony komórkowe, następnie rozprowadzanie w kompartmentach (dystrybucja) w celu osiągnięcia miejsca docelowego działania. Kompartament jest grupą tkanek i/lub narządów, w których dochodzi do równomiernej dystrybucji leku lub jego metabolitów (3). Ponieważ w organizmie lek traktowany jest jak substancja obca (ksenobiotyk), dlatego reakcją ustroju po jego aplikacji jest uruchomienie procesu eliminacji. Często lekiem jest substancja nieaktywna, która dopiero po etapie metabolizmu uzyskuje właściwą aktywność farmakologiczną. Losy leku w ustroju w skrócie można opisać jako LADME, czyli: L – liberation – uwalnianie, A – absorption – wchłanianie, D – distribution – dystrybucja, M – metabolism – metabolizm i E – elimination – eliminacja (4).

Wchłanianie. Mechanizmy wchłaniania leku podanego *per os*

Wchłanianie leku podanego *per os* rozpoczyna się już w jamie ustnej. Przyczyną tego procesu jest bogate unaczynienie okolicy podjęzykowej. Dobrze wchłaniają się w ten sposób wywierając natychmiastowe działanie farmakologiczne: nitrogliceryna, morfina, hormony płciowe i inne. Następnym miejscem, z którego zachodzi wchłanianie leku jest żołądek. Proces wchłaniania w żołądku jest uzależniony od właściwości substancji leczniczej; związki zasadowe wchłaniają się trudniej z powodu jonizacji w kwasowym środowisku żołądka. Lepiej wchłaniają się substancje obojętne lub posiadające właściwości słabego kwasu (3, 4) (ryc. 1).



Ryc. 1. Dysocjacja kwasu acetylosalicylowego w żołądku.

Fig. 1. Acetylsalicylic acid dissociation in the stomach.

Żołądek z uwagi na kwasowe środowisko jest barierą uniemożliwiającą doustne podawanie niektórych leków. Przykładem może być insulina, która jest hormonem peptydowym ulegającym w żołądku denaturacji. Najlepszym miejscem dla wchłaniania leków jest jelito cienkie z dobrze rozwiniętą błoną śluzową.

Wyróżnia się trzy sposoby wchłaniania leków:

1. transport bierny – polega na wyrównywaniu stężeń po obu stronach błony komórkowej na skutek gradientu stężeń. O szybkości tego procesu decydują: wielkość cząsteczki leku, stopień zjonizowania oraz zdolność do rozpuszczania się w tłuszczach.
2. transport aktywny – polega na migracji leku z jednej strony błony na drugą, dodatkowo w transporcie tym uczestniczą substancje przekaźnikowe, które wykorzystując energię ułatwiają transport. Transport ten może odbywać się w kierunku przeciwnym do gradientu stężeń.
3. pinocytoza – ten rodzaj transportu odgrywa niewielką rolę w przenoszeniu leków. Podobny jest do procesu fagocytozy, substancja w postaci wodniczki wnika do błony komórkowej, migruje przez nią i zostaje usunięta po jej drugiej stronie (4, 5).

Wpływ żywności na wchłanianie leków

W przypadku podania leku na czczo, zachodzi szybkie opróżnienie żołądka i następuje szybki wzrost stężenia leku we krwi. Natomiast spożycie posiłku opóźnia opróżnianie żołądka, co powoduje dłuższy pasaż leku. W przypadku niektórych leków jest to proces korzystny np. dłuższe przebywanie w żołądku leków trudno rozpuszczalnych w środowisku jelita cienkiego, powoduje zwiększenie ich wchłaniania np. digoksyna i kortykosteroidy. Pokarm może wywołać również skutki niepożądane, jak np. opóźnienie osiągnięcia maksymalnego poziomu leku w kompartmentach

i zmniejszenie maksymalnego stężenia we krwi. Jako przykład można podać hamowanie i opóźnianie wchłaniania penicyliny oraz amoksycyliny w obecności pokarmu (6, 7). Kolejnym przykładem jest zmniejszenie (od 35% do 45%) wchłaniania kaptoprilu w przypadku podania łącznie z posiłkiem. Ponadto, składniki pokarmu mogą tworzyć z lekami związki, których organizm nie może wchłoniąć np. żelazo dostarczane z pokarmem wiąże tetracyklinę, ciprofloxacynę, ofloxacynę, lomefloxacynę i enoksacynę (7). Natomiast jony wapnia reagują łatwo z tetracykliną oraz doksycykliną (8). Udo- wodniono, że penicyliny (leczenie zakażeń bakteryjnych), digoksyna (leczenie niewydolności krążenia), didanozyna, lamiwudyna (leczenie zakażenia wirusem HIV), fenytoina (leczenie padaczki), indynawir, zydowudyna, zalcytabina (leczenie zakażenia wirusem HIV), amitryptylina, imipramina (leczenie depresji) są adsorbowane na powierzchni pokarmu, co uniemożliwia ich wchłanianie (9). Herbata, będąc bogatym źródłem taniny, znacząco hamuje wchłanianie preparatów żelaza stosowanych w leczeniu niedokrwistości (8). Niektóre leki ze względu na łączenie się w przewodzie pokarmowym z jonami dwuwartościowymi zawartymi w pokarmie, powinny być przyjmowane na czczo. W tej grupie wymienia się m.in. stosowane w leczeniu osteoporozy – alendronian i etydronian, a także felodypinę, która jako inhibitor kanału wapniowego jest stosowana w leczeniu nadciśnienia i zaburzeń krążenia (10). Z powodu lepszego wchłaniania, na czczo powinny być także zażywane astemizol i terfenadyna – leki stosowane w leczeniu alergii (9). Duża ilość węglowodanów w pożywieniu zmniejsza wchłanianie paracetamolu (leku przeciwbólowego, przeciwgorączkowego, przeciwzapalnego) (3). Istnieje również grupa leków, które podawane razem z żywnością wchłaniają się w większym stopniu niż w przypadku aplikowania na czczo. Przykładem jest gryzeofulwina (lek stosowany w leczeniu grzybic układowych) – związek słabo rozpuszczalny w wodzie, ale dobrze rozpuszczalny w tłuszczach, dlatego tłuszcze zawarte w pokarmie przyczyniają się do wzrostu stężenia leku we krwi (11). Żywność może spełniać także funkcje osłaniające błonę śluzową przewodu pokarmowego przed szkodliwym działaniem leków. Jako przykład można podać stosowanie po posiłku niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), do których należy kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, paracetamol, ketoprofen, diklofenak i inne (3). Bardzo ważnym aspektem interakcji leków z pokarmem na etapie wchłaniania jest rodzaj płynów, którymi popija się zażywane leki. Wskazane jest popijanie tabletek czy kapsułek, dużą ilością płynów ok. 250 cm³ wody (szklanka). Powodem takich zaleceń jest konieczność rozpuszczenia leku w celu umożliwienia wchłaniania, a podanie dużej ilości płynu przyspiesza ten proces. Szybkie wchłanianie jest szczególnie ważne w odniesieniu do leków nietrwałych w środowisku soków trawiennych. W takim przypadku płyn spełnia dwie funkcje: rozcieńcza soki trawienne niekorzystnie wpływające na lek, a jednocześnie go rozpuszcza. Przykładem mogą być antybiotyki z grupy penicylin, nietrwałe w kwasowym środowisku żołądka. Do popijania leków nietrwałych w środowisku kwasowym, nie należy stosować soków z cytrusów, coli, soku żurawinowego, lemoniad czy toników. Innymi napojami, którymi nie należy popijać leków są kawa i herbata, ze względu na zawartość garbników, które łatwo adsorbują na powierzchni różne substancje, a w tym także leki. Przykładem takich interakcji mogą być procesy zachodzące podczas popijania herbatą flufenazyny (lek stosowany w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii, psychozy paranoidalnej) i haloperidolu (leku stosowanego w leczeniu stanów urojeniowych, maniakalnych). Her-

bata zmniejsza działanie wymienionych leków o ok. 90%. Mlekiem nie należy popijać leków, które wiążą się z jonami wapnia, np. tetracyklin (tetracyklina, oksytetracyklina, doksycyklina), bisakodylu (leku przeczyszczającego), felodypiny (11). Inną ciekawą interakcją na tym etapie, jest hamowanie przez jony wapnia wchłaniania jonów żelaza. W badaniach na populacji 126 osób wykazano, że wapń zawarty w posiłkach bogatych w ten pierwiastek (porcje mleka i serów zawierających po ok. 165 mg Ca) hamuje od 50% do 60% wchłanianie preparatów żelaza (12).

Wpływ leków na wchłanianie składników odżywczych

Istnieje również możliwość interakcji odwrotnych, tj. występowania niedoborów żywieniowych ze względu na hamowanie przez leki wchłaniania substancji odżywczych. Na przykład kolestipol (stosowany w leczeniu dyslipidemii), pankreatyna (enzym trzustkowy), sulfasalazyna (chemioterapeutyk z grupy sulfonamidów) – stosowane przewlekłe, mogą doprowadzić do niedoborów kwasu foliowego (13). Wykazano, iż niskie poziomy witaminy B₆ i kwasu foliowego powodują zaburzenia przemiany homocysteiny, następuje wzrost jej stężenia, co prowadzi do wzrostu ryzyka miażdżycy naczyń tętniczych i żylnych (14). Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jak omeprazol, czy leków hamujących wydzielanie soku żołądkowego (poprzez działanie na receptory H₂, np. cymetydyna, ranitydyna) – hamuje wchłanianie witaminy B₁₂. Wchłanianie żelaza może zakłócić stosowanie takich leków jak etydronian (leczenie osteoporozy), a także inhibitorów pompy protonowej jak np., esomeprazolu, lanzoprazolu, omeprazolu, pantoprazolu, rabeprazolu (13). Leki z grupy antacida (leczenie choroby wrzodowej żołądka) mogą wiązać zawarte w pokarmie fosforany, co powoduje zmniejszenie ich wchłaniania. Obniżone wchłanianie przyczynia się do niskiego poziomu tych anionów w osoczu krwi, co może prowadzić do osteomalacji (utrata wapnia i fosforu z kości). Ponadto leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi, mogą powodować osłabienie wchłaniania witamin A, B₁₂, D oraz K, kwasu foliowego, wapnia, żelaza i cynku (7, 15).

Dystrybucja

Lek lub ogólniej ksenobiotyk po wchłonięciu do krwioobiegu, zostaje rozmieszczony w jednym z kompartmentów, spośród których najważniejszymi są:

1. krew,
2. krew i płyn tkankowy,
3. woda ustrojowa,
4. tkanka tłuszczowa.

W zależności od właściwości leku zostaje on rozprowadzony w specyficznym kompartmentcie i tam ujawnia swoje działanie farmakologiczne. W zdecydowanej większości nośnikami leków we krwi są albuminy, białka o dużej nieswoistości wiązania i wysokim powinowactwie. Budowa ich cząsteczek umożliwia zarówno wiązanie substancji obcych (leki, składniki żywności), jak i fizjologicznych (niektóre hormony, kwasy tłuszczowe). W strukturze ich cząsteczek znajdują się różnoimiennie ładunki, co umożliwia łączenie się z kationami oraz anionami, a substancje obojętne wiążą się w wyniku oddziaływań Van der Waalsa. Lek związany przez albuminy nie ulega metabolizmowi, nie wywiera efektu farmakologicznego, nie przenika przez błony

komórkowe, stanowi swego rodzaju rezerwuar. Lek związany z albuminami znajduje się w stanie równowagi dynamicznej z frakcją niezwiązaną. Oznacza to, że jeżeli lek z frakcji niezwiązanej zostanie wydany z organizmu, wówczas na jego miejsce jest uwalniany lek z połączeń albuminowych. Z albuminami jak wspomniano wiąże się wiele leków, niektóre w znacznym stopniu, ale również wiele substancji fizjologicznych takich jak bilirubina, kwasy tłuszczowe, cholesterol, tyroksyna. Zarówno związki fizjologiczne jak i ksenobiotyki, wzajemnie konkurują o miejsce wiązania z albuminami, następuje „eliminacja” substancji o mniejszym powinowactwie. Przykładem interakcji leku z żywnością, przebiegającej wg podanego schematu, jest wypieranie leków z połączeń białkowych przez kwasy tłuszczowe. Dlatego wysokotłuszczowa dieta jest niewskazana, w przypadku zażywania leków o wysokim stopniu wiązania z białkami (rzędu 90%) oraz leków o niskim indeksie terapeutycznym. Indeks terapeutyczny jest to stosunek dawki wywołującej działanie toksyczne, do dawki leczniczej. Im wyższy indeks terapeutyczny tym lek jest bezpieczniejszy, a im niższy tym większe jest ryzyko przedawkowania. Przykładami leków o wysokim stopniu wiązania z białkami są: warfaryna, furosemid, diazepam, chlorpromazyna. Lekami, które mają niski indeks terapeutyczny i w znacznym stopniu wiążą się z albuminami osocza są: fenytoina, kwas walproinowy. W przypadku dwóch ostatnich leków, należy zachować szczególną ostrożność przy zwiększonej podaży tłuszczu (9).

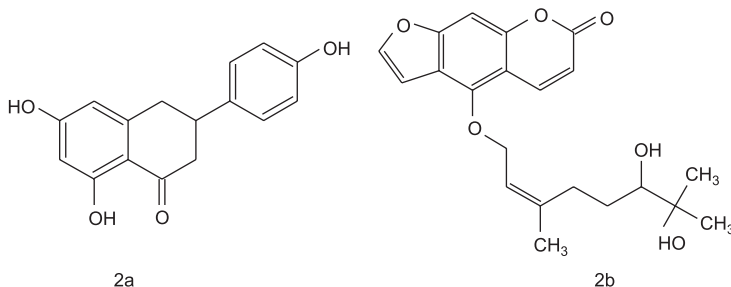
Metabolizm

Metabolizm (biotransformacja) jest to zespół przemian biochemicznych, którym ulegają ksenobiotyki w organizmie. Reakcje biotransformacji można podzielić na dwa rodzaje.

- Reakcje I fazy – polegające na modyfikacji struktury chemicznej ksenobiotyku, w wyniku utleniania, redukcji i hydrolizy.
- Reakcje II fazy – polegają na sprzęganiu produktu reakcji I fazy, z aktywnym octanem acetyloCoA (Rys. 3a.), aktywnym siarczanem PAPS (ryc. 3b.), kwasem glukuronowym (ryc. 3c.), aminokwasami (ryc. 3d.)

Druga faza metabolizmu powoduje zwiększenie rozpuszczalności ksenobiotyków w wodzie, co ułatwia ich wydalanie (14, 16). Większość wspomnianych wyżej reakcji jest katalizowana przez enzymy cytochromu P-450, który jest hemoproteiną składającą się z apoproteiny i żelazoproporfiryny IX. Cytochrom i inne enzymy metabolizujące leki występują przede wszystkim w wątrobie, ale również w mniejszych stężeniach w jelicie, nerkach i płucach (9, 16, 17). Najbardziej znaną i najważniejszą z uwagi na częstość występowania interakcją na etapie biotransformacji, są procesy z udziałem soku grejpfrutowego. Sok grejpfrutowy jest silnym inhibitorem cytochromu CYP 3A4, a w mniejszym stopniu również cytochromu CYP 1A2. Przyczyną inhibicji metabolizmu wielu leków są składniki soku grejpfruta (*Citrus paradisi* – grejpfrut) a mianowicie: naryngenina (ryc. 2a.), 6,7 – dihydroksybergamotyna (ryc. 2b) oraz inne.

Właściwość hamowania cytochromu posiada zarówno sok przetworzony, jak i naturalny. Do najważniejszych leków, których biotransformacja jest hamowana przez związki czynne zawarte w grejpfrutach należą: alprazolam (leczenie lęków, bezsenności), astemizol (lek przeciwhistaminowy), cyklosporyna A (lek immunosu-



Ryc. 2. Związki zawarte w soku z grejpfruta odpowiedzialne za interakcje z lekami (19).

Fig. 2. Compounds found in grapefruit juice responsible for interactions with drugs.

presyjny), inhibitory kanału wapniowego jak nitrendypina, nifedypina, nimodypina (leczenie nadciśnienia tętniczego), metadon, fentanyl (opiodowe leki przeciwbólowe), paklitaksel (lek przeciwnowotworowy), statyny jak lowastatyna, atorwastatyna, simwastatyna (leki stosowane w leczeniu nadmiernego poziomu cholesterolu). Spożywanie soku grejpfrutowego podczas stosowania wymienionych leków, prowadzi do wzrostu ich stężenia we krwi oraz wzmożonego działania, a po przekroczeniu indeksu terapeutycznego mogą wykazać działanie toksyczne. Ponieważ wiele grup leków nie zostało dotychczas przebadanych pod kątem interakcji z sokiem grejpfrutowym, nie należy go spożywać w przypadku leczenia farmakologicznego (18, 19, 20). Innym ciekawym przykładem interakcji na poziomie metabolizmu jest indukcja cytochromu przez związki indolowe, w które bogate są warzywa z rodzaju *Brassica* jak: brukselka, kapusta, rzepa, kalaflor. Związki indolowe na skutek indukcowania metabolizmu, zmniejszają stężenie we krwi takich leków jak: fenacetyna, fenazon (niesteroidowe leki przeciwzapalne), barbital (lek nasenny i uspokajający). Pokarmy bogate w witaminę K, zmniejszają siłę działania antyvitamin K: warfaryny, acenokumarolu. Równoczesne spożywanie produktów bogatych w witaminę K (sałata, brokuły, szpinak, zielony groszek), może spowodować poważne konsekwencje w postaci zakrzepów, zatorów płucnych, zawałów serca, udarów mózgu ze względu na zwiększenie krzepliwości krwi (21). Na uwagę zasługuje również interakcja między inhibitorami monoooksydazy (MAO) z aminą biogenną – tyraminą. Bogate w tyraminę są: sery dojrzewające (camembert, ementaler, cheddar), wędliny (sałami, pepperoni), czekolada, bób, wino, przejrzałe banany i inne. Do inhibitorów MAO stosowanych w lecznictwie zalicza się moklobemid i tranilcyprominę stosowane w leczeniu depresji, furazolidon stosowany w leczeniu zakażeń żołądkowo-jelitowych. Leki te hamują enzym, który rozkłada neuroprzekaźniki takie jak: epinefryna i norepinefryna. Tyramina natomiast uwalnia z zakończeń synaptycznych norepinefrynę. Wywołana interakcją upośledzona eliminacja tego neuroprzekaźnika, generuje silne działanie pobudzające układ adrenergiczny. U chorego następuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi, kołatanie serca, może dojść do przełomu nadciśnieniowego, który bywa przyczyną krwawienia śródczaszkowego i efekcie zgonu pacjenta (22, 23, 24). W ostatnich latach wykazano, że potencjalnym inhibitorem MAO jest emodyna, która jest składnikiem ziołowych wyciągów stosowanych jako środki przeczyszczające (23).

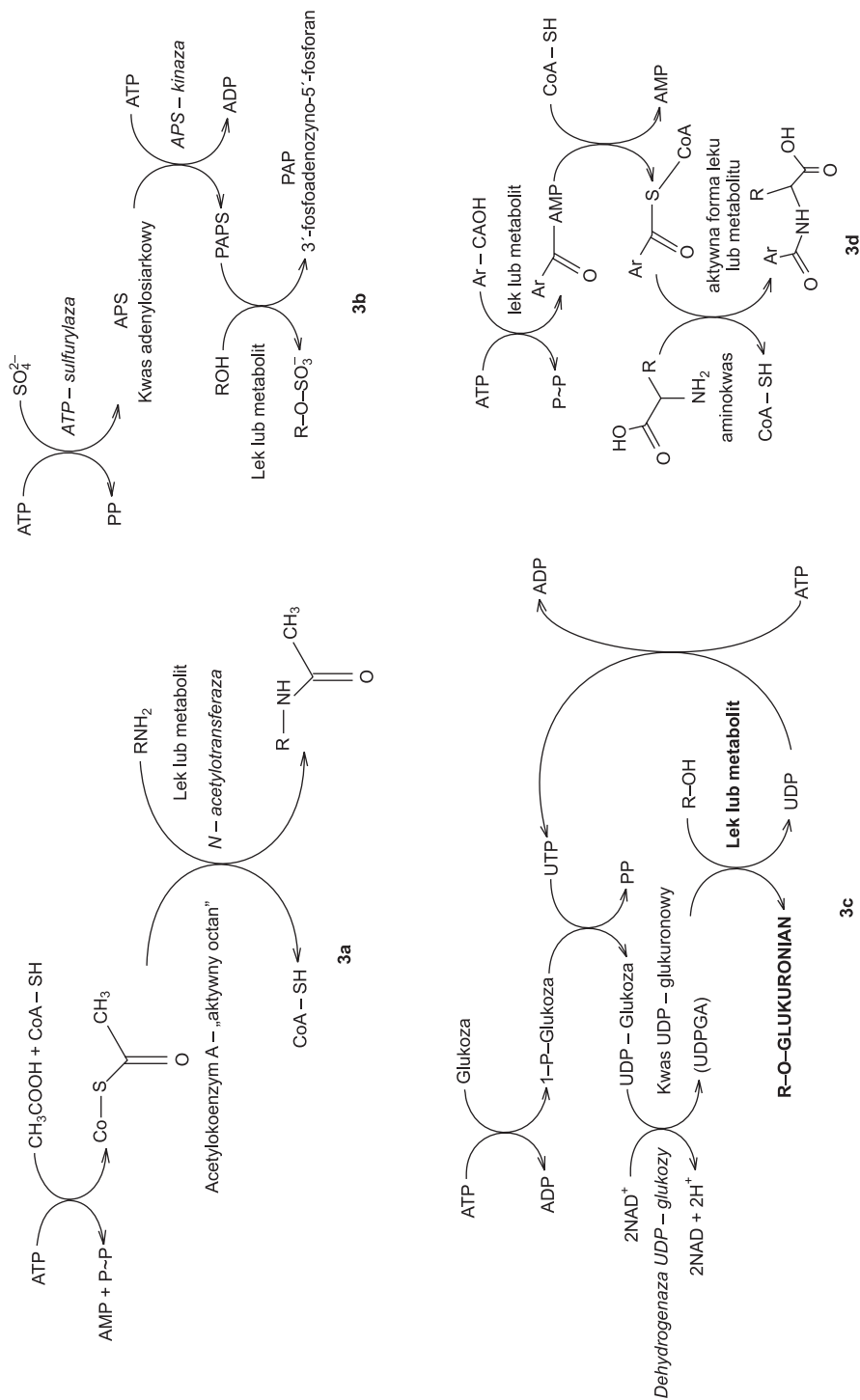


Fig. 3. Reakcje II fazy (reakcje sprzęgania) (29).
 Fig. 3. II phase (coupling) reactions.

Eliminacja

Leki wydalone są w zdecydowanej większości przez nerki, ale również przez płuca, z kałem lub potem. Zasadniczym warunkiem wydalania leku i produktów jego metabolizmu jest polarna budowa cząsteczki, co uniemożliwia przenikanie przez błony komórkowe. W tym celu mają miejsce reakcje I i II fazy. Zmodyfikowany w tych reakcjach lek trafia do nerek, gdzie przedostaje się do moczu i w wyniku dysocjacji przekształca się w formę zjonizowaną, co uniemożliwia jego resorpcję zwrotną w kanalikach nerkowych. Spożywana żywność jak np. mięso, ryby, jajka, sery i produkty zbożowe mogą wpływać na obniżenie bądź podwyższenie pH moczu. Niskie pH sprzyja wydalaniu słabych zasad, które w takich warunkach są w postaci zdysocjowanej. Natomiast pokarmy takie jak: mleko, warzywa, owoce podnoszą wartość pH moczu. Wyższe wartości pH sprzyjają wydalaniu leków, które są słabymi kwasami. Ciekawą interakcją na etapie wydalania, jest interakcja pomiędzy dietą niskosodową a preparatami litu (lek stosowany w leczeniu psychozy maniakalno-depresyjnej). Niski poziom sodu powoduje resorpcję zwrotną w kanalikach nerkowych jonów litu. Ponieważ lit posiada jeden z najniższych indeksów terapeutycznych 0,6–1,0 mmol/dm³, dodatkowe wchłanianie zwrotne jonów litu w nerkach jest niezwykle niebezpieczne, gdyż wywołuje toksyczne działanie (5, 9, 25).

Interakcje lek – alkohol

Alkohol podlega takim samym procesom w ustroju jak ksenobiotyki, czyli wchłanianiu, dystrybucji, metabolizmowi i wydalaniu. Podobnie jak leki metabolizowany jest w wątrobie przy współdziałaniu cytochromu P-450, stąd wzrasta ryzyko bardzo niebezpiecznych interakcji na etapie metabolizmu. Etanol w organizmie jest metabolizowany do toksycznego aldehydu octowego. Z aldehydu przy udziale dehydrogenazy aldehydowej powstaje kwas octowy. To właśnie aldehyd octowy jest odpowiedzialny za wymioty, ból głowy oraz drgawki. W zależności od częstości spożycia, alkohol może zwiększać bądź zmniejszać intensywność metabolizowania leków. Po jednorazowym stosowaniu powoduje konkurencyjność ksenobiotyków o enzymy i hamowanie metabolizmu leków. Jednak przy przewlekłym stosowaniu pobudza układ enzymatyczny, powodując szybszy metabolizm i szybszą eliminację leku. Jedną z często odnotowywanych interakcji lek – alkohol jest interakcja alkoholu z paracetamolem. U osób nadużywających alkoholu pula glutationu, z którym sprzęga się paracetamol jest bardzo mała, ze względu na konieczność eliminacji z organizmu metabolitów alkoholu. Ponadto leki działające na OUN w kontakcie z alkoholem są bardzo niebezpieczne, gdyż ich aktywność zostaje zmniejszona nawet po zaprzestaniu spożywania alkoholu na czas leczenia. Przykładem może być interakcja alkoholu etylowego z benzodiazepinami. Udowodniono, że u osób chronicznie nadużywających alkoholu diazepam i inne benzodiazepiny, stosowane przez pacjentów, którzy zaprzestali spożywania alkoholu na czas leczenia, są metabolizowane szybciej i szybciej wydalone z organizmu. Inne skutki obserwuje się podczas jednoczesnego spożywania benzodiazepin i alkoholu. W takim przypadku następuje zatrucie benzodiazepinami ze względu na wysycenie przez etanol, enzymów metabolizujących lek (26, 27). Kolejnym przykładem jest interakcja witaminy A z etanolem. Wykazano, że zwiększona podaż tej witaminy u alkoholików prowadzi do uszkodzenia wątroby (5, 28).

Dzięki dokładnemu poznaniu wzajemnych zależności można uniknąć niebezpiecznych działań niepożądanych leków i poprawić poziom bezpieczeństwa farmakoterapii.

Ł. Sobotta, J. M. Suliburska, J. Mielcarek

FOOD – DRUG INTERACTIONS

PIŚMIENNICTWO

1. WHO Medicines: Rational use of medicines. May 2010; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/>. – 2. *San Miguel M.T., Martinez J.A., Vargas E.*: Food-drug interactions in the summary of product characteristics of proprietary medicinal products. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2005; 61: 77-83. – 3. *Waldman S.A., Terzic A.*: Pharmacology and Therapeutics. Saunders, 2009. – 4. *Hirtz J.*: The gastrointestinal absorption of drugs in man: a review of current concepts and methods of investigation. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1985; 19: 77-83. – 5. *McCabe J.B., Frankel E.H., Wolfe J.J.*: Food-drug interaction. CRC Press LLC 2003. – 6. *Gregg C.R.*: Drug interactions and anti-infective therapies. *Am. J. Med.*, 1999; 106: 227-237. – 7. *Hay K., Ledikwe J.H., Smiciklas-Wright H., Treu J.*: Nutrition and Aging: Drug-Nutrient Interactions. Nutrition Department, The Pennsylvania State University, 2001: 1-8. – 8. *Yen P.K.*: Herbal Foods. *Geriatric Nursing*, 1999; 20: 111-112. – 9. *Leone D., Valenzano A., Grande G., Santacroce L.*: Drug/food interactions: an actual therapeutic outcome. *Clin. Ter.*, 2004; 155(4): 139-47. – 10. *Imaura M., Ohno Y., Nakajima K., Suzuki H.*: Clinically significant drug-drug and drug-food interactions associated with calcium channel blockers. *Clin. Calcium.*, 2005; 15(10): 1709-16.
11. *Hacker M., Messer W., Bachmann K.*: Pharmacology. Elsevier Science 2009. – 12. *Hallberg L., Brune M., Erlandsson M., Sandberg A.S., and Rossander-Hulten L.*: Calcium: effect of different amounts on nonheme and heme-iron absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991; 53: 112-19. – 13. *Yetley E.Y.*: Multivitamin and multimineral dietary supplements: definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 269-276. – 14. *Selhub J.* et al: Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *Eng. J. Med.*, 1995; 332: 286-291. – 15. *Akamine D., Filho M.K., Peres C.M.*: Drug-nutrient interactions in elderly people. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007; 10(3): 304-310. – 16. *Derelanko M.J.*: Toxicologist's pocket handbook. Informa Healthcare 2008. – 17. *Huang S.M., Strong J.M., Zhang L., Reynolds K.S., Nallani S., Temple R.* et al.: New Era in Drug Interaction Evaluation: US Food and Drug Administration Update on CYP Enzymes Transporters, and the Guidance Process. *J. Clin. Pharmacol.*, 2008; 48(6): 662-670. – 18. *Fuhr U., Klittich K., Staib A.H.*: Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man. *Br. J. Clin. Pharm.*, 1993; 35: 431-436. – 19. *Bailey D.G., Malcolm J., Arnold O., Spence J.D.*: Grapefruit juice – drug interactions. *Br. J. Clin. Pharm.*, 1998; 46: 101-110. – 20. *Shapiro L.E., Shear N.H.*: Drug interactions/P450. *Curr Probl Dermatol*, 2001: 141-152.
21. *Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R., McDonald H., Douketis J.D., Crowther M., Wells P.S.*: Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 1095-1106. – 22. *Maintz L., Novak N.*: Histamine and histamine intolerance. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 1185-1196. – 23. *Kong L.D., Cheng C.H.K., Tan R.X.*: Inhibition of MAO A and MAO B by some plant – derived alkaloids, phenols and anthraquinones. *J. Ethnopharmacol.*, 2004; 91: 351-355. – 24. *Rapaport M.H.*: Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: the state of the art. *J. Clin. Psychiatry*, 2007; 68(8): 42-46. – 25. *Bennett W.M.*: Drug interactions and consequences of sodium restriction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997; 65: 678-681. – 26. *Tanaka E.*: Toxicological Interactions Between Alcohol and Benzodiazepines. *Clin. Toxicol.*, 2002; 40(1): 69-75. – 27. *Tanaka E., Nakamura T., Terada M., Shinozuka T., Honda K.*: A study of the in vitro interaction between ethanol, and triazolam and its two metabolites using human liver microsomes. *J. Clin. Foren. Med.*, 2005; 12, 245-248. – 28. *Roine R., Gentry R.T., Hernandez-Munoz R., Baraona E., et al.*: Aspirin increases blood alcohol concentration in human after ingestion of ethanol. *JAMA*, 1990; 264: 2406-2408. – 29. *Seńczuk W.*: Toksykologia. PZWL, Warszawa 2002.