

Interakcije lijekova i hrane

prof.dr.sc. Sandra Milić, dr.med
KBC RIJEKA



Edukativni ciljevi

- 1. Definirati interakcije lijekova s hranom i hrane s lijekovima.**
2. Objasniti mehanizme interakcija hrane i lijekova.
3. Opisati karakteristike interakcija hrane i lijekova.
4. Preporučiti preventivne mjere.

Interakcije hrane i lijekova

Lijekovi i hrana: lijekovi mijenjaju apsorpciju hranjivih tvari ili imaju anti-nutritivni efekt

Hrana i lijekovi: hrana mijenja farmakokinetička i farmakodinamička svojstva lijekova

- Nutritivni status bolesnika mijenja djelovanje lijeka
- Životni stil bolesnika utječe na djelovanje lijeka
 - Korištenje duhana i/ili alkohola



Primjeri interakcije hrane i lijekova

LIJEK	HRANA	INTERAKCIJA HRANE I LIJEKA
Antihipertenzivi	Sol, slatki korijen	Inhibira učinak lijeka
Bisfosfonati	Bilo koja hrana	Smanjuje apsorpciju lijeka
Levodopa	Aminokiseline	Smanjuje apsorpciju lijeka
Litij	Sol	Povećava lučenje litija
Olanzapin	Alkohol	Potencira depresiju središnjeg živčanog sustava
Kinoloni	Minerali u hrani	Smanjuje apsorpciju lijeka
Tiroksin	Proteinska hrana	Smanjuje apsorpciju lijeka

Starije osobe podložnije su interakciji hrane i lijeka

Fiziološke promjene povezane sa starenjem

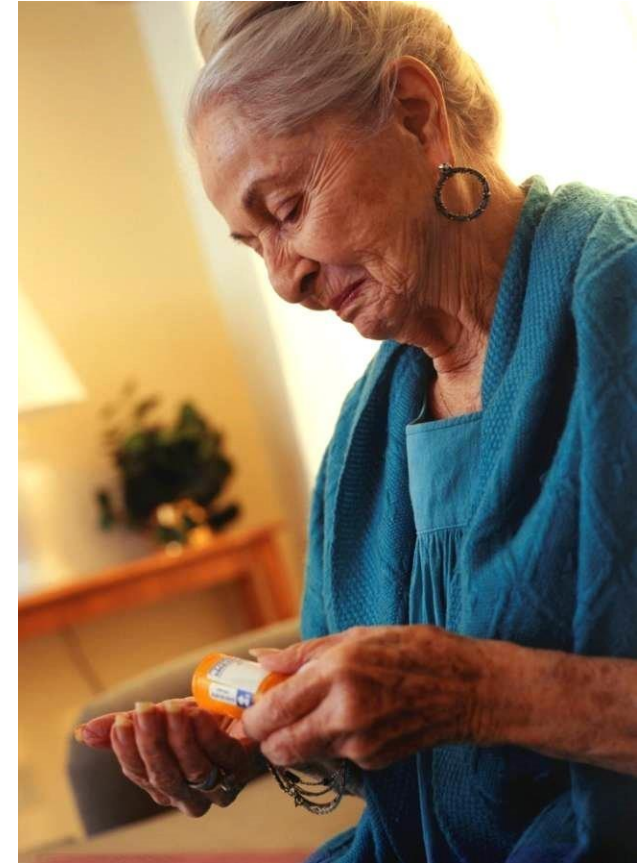
- Usporeni metabolizam
- Promijenjena funkcija jetre/bubrega

Komorbiditet i uzimanje više lijekova

Nesuradljivost /krivi lijekovi

Slabiji unos hrane/ loš nutritivni status

Enteralna ili parenteralna prehrana



Mariscal O, et al. *Feeding, Nutrition and Health in the Elderly*. Medical Publishers;1999.

Klinička relevantnost

Interakcije hrane i lijeka može:

Promijeniti terapijski odgovor

Onemogućiti dobar ishod liječenja

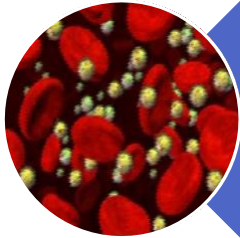
Potencirati toksičnost lijeka

Ugroziti nutritivni status

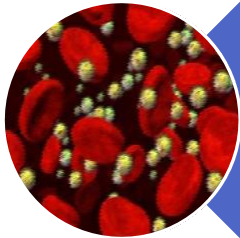
Edukativni ciljevi

1. Definirati interakcije lijekova s hranom i hrane s lijekovima.
- 2. Objasniti mehanizme interakcija hrane i lijekova.**
3. Opisati karakteristike interakcija hrane i lijekova.
4. Preporučiti preventivne mjere.

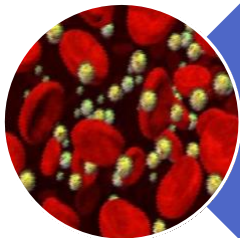
Mehanizmi interakcije lijeka i hrane



Fizikalno- kemijske
interakcije



Farmakokinetičke
interakcije



Farmakodinamičke
interakcije

Fizikalno- kemijske interakcije

Kemijsko-kemijske interakcije hrane [sastojaka hrane] i lijeka

- npr. uzimanje kalcija i magnezija istovremeno s lijekovima koji sadrže tetracikline ili kinolone

Smanjena apsorpcija

- npr., istodobno uzimanje lijeka s dijetalnim vlaknima (metformin, digoksin, penicilin i drugi) ili pektinom (određeni statini)



Fizikalno -kemijske interakcije



Interakcije uvjetovane redoks reakcijama

Vitamin C, zbog svojih redukativnih svojstava olakšava pretvorbu dvovalentnog (Fe^{2+}) u trovalentno (Fe^{3+}) željezo, te će dovesti do pojačane apsorpcije željeza

Hrana pojačana kalcijem, željezom, vlaknima, ili nekim vitaminima

Sok od naranče sadrži kalcij reagirat će s ciprofloksacinom i norfloksacinom, što može smanjiti učinkovitost lijekova

Farmakokinetičke interakcije: LADME

- Sastojci hrane mogu utjecati na farmakokinetiku lijeka
 - Mijenjajući koncentraciju lijeka u plazmi
 - Mijenjajući terapijsku aktivnost
- Interakcije mogu nastati u bilo kojem dijelu LADME procesa
 - **L** (Liberation)
 - **A** (Absorption)
 - **D** (Distribution)
 - **M** (Metabolism)
 - **E** (Excretion)



bioraspoloživost = smanjena učinkovitost lijeka



bioraspoloživost = rizik od nuspojava

Farmakokinetičke interakcije: otpuštanje (L)

Prvi korak u farmakokinetici lijeka:

- Otpuštanje aktivnih tvari iz farmaceutskog oblika

Želučano crijevni (GI) sekrecija i peristaltika pomaže razgradnju lijeka

Ovisi o:

- Fiziološkom stanju (želučani pH, prisustvo hrane)
- Farmaceutskom obliku lijeka (tekući > kruti)

Farmakokinetičke interakcije: apsorpcija (A)



Hrana utječe na apsorpciju lijeka te može:

- Odgoditi pražnjenje želuca
- Pojačati motilitet
- Poticati sekreciju
- Utjecati na jetreni klirens lijeka

Hrana utječe na bioraspoloživost lijeka:

- Npr. kazein i kalcij iz mlijeka smanjuju apsorpciju ciprofloksacina i tetraciklina

Farmakokinetičke interakcije: distribucija (D)

- Nakon apsorpcije lijekovi se vežu plazmatske proteine
- Na mjestu djelovanja ili metabolizma dolazi do oslobađanja lijeka
- Povećana količina slobodnog lijeka moguća je kada:
 - lijek nije vezan za proteine plazme (npr. zbog sastojaka u hrani)
 - je razina proteina u plazmi niska (npr. u pothranjenosti)



Farmakokinetičke interakcije: distribucija (D)

- Kako se razina slobodnog lijeka diže, povećava se aktivnost
- Kada se pojavi interakcija, lijek s visokom stopom vezanja na plazmatske proteine i uskim terapijskim indeksom (NTI*) predstavlja veliki rizik za bolesnika
 - Antikoagulansi
 - Antiepileptici
 - Digoksin
 - Litij

Promjena u vezanju lijeka + NTI = Visoki rizik

*NTI – narrow therapeutic index

Farmakokinetičke interakcije: metabolizam (M)



? Izbrisati slide
Nejasno

- Hrana osigurava tvari za reakcije konjugacije
- Određene će hranjive tvari djelovati kao induktori ili inhibitori enzima
- Unos hrane može promijeniti protok krvi između slezene i jetre
- P450 citokrom ima najvažniju ulogu (CYP izoenzimi)

Anderson KE, et al. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002;42:S28-29.

Farmakokinetičke interakcije: metabolizam (M)

Sistemska učinkovitost citokroma

Sok od grejpa

- Ireverzibilni inhibitor intestinalnog citokroma P450 3A4
- Povećava bioraspoloživost, koncentraciju u plazmi, i nuspojave više od 85 lijekova
 - npr., simvastatin, lovastatin, atorvastatin, takrolim, ciklosporin, verapamil, felodipin, karbamazepin, triazolam, sildenafil



1. Bailey DG, et al. *CMAJ*. 2013;185:309-316.

2. Hanley MJ, et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7:267-286.

Farmakokinetičke interakcije: sistemski učinak citokroma

Kantarion

- *Hypericum perforatum* (HP) ili St. John's wort
 - Popularna ljekovita biljka koja potiče citokrom P450 (CYP) izozim, i prijenosnik P-glikoproteina
 - Interakcije mogu smanjiti razine nekih lijekova npr., varfarina, ivabradina, digoksina, vorikonazola, midazolamina, alprazolama, verapamila, nifedamitriptilina, simvastatina, atorvastatina, glikozidima, ciklosporina



Farmakokinetičke interakcije lijeka: izlučivanje (E)

- **Lijek mora biti ioniziran na pH urina radi izlučivanja**
 - Hrana mijenja pH urina, tako mijenjajući izlučivanje lijeka
 - Hrana bogata na bjelančevinama zakiseljuje urin, povećavajući izlučivanje kationskih lijekova poput amitriptilina
- **Postoji kompetitivni učinak između natrija u hrani i lijekova za tubularnu reapsorpciju**
 - npr. natrij u hrani natječe se s litijem za reapsorpciji, dovodeći tako do povećanog lučenja litija urinom



Montoro JB, et al. *Drug-food Interactions*. Rubes Editorial; 1999.

Farmakokinetičke interakcije lijeka i hrane



Agonist

Visoke doze vitamina E [>400 UI] i omega-3 masnih kiselina pojačavaju učinak antikoagulansa, s povećanjem rizika od krvarenja



Antagonist

Vitamin K je antagonist varfarina i povećanog rizika od grušanja

Interakcije mogu nastati na receptorima i u intrastaničnim procesima

Alkohol mijenja djelovanje lijeka i obratno

- Farmakokinetički ili farmakodinamički mehanizmi
 - ✓ Potenciraju depresiju (npr., alkohol s antidepresivima s inhibitorom monoamin oksidaze (MAOI))
 - ✓ Povećana hepatotoksičnost (npr., paracetamol i lijek protiv tuberkuloze izonijazid)
 - ✓ Reakcije tipa disulfirama (npr., alkohol s metronidazolom ili izonijazidom)



Edukativni ciljevi

1. Definirati interakcije lijekova s hranom i hrane s lijekovima.
2. Objasniti mehanizme interakcija hrane i lijekova.
- 3. Opisati karakteristike interakcija hrane i lijekova.**
4. Preporučiti preventivne mjere.

Karakteristike lijekova s potencijalom za problematične interakcije s hranjivim tvarima

- **Lijekovi s uskim terapijskim indeksom**
 - Anti-epileptički lijekovi
 - Varfarin
 - Klozapin
 - Levotiroksin
 - Litij
 - Digoksin
- **Lijekovi s izrazitim dozno koncentracijskim profilom**

Teofilin, fenitoin, metotreksat
- **Lijekovi čija učinkovitost zahtijeva kontinuiranu koncentraciju u plazmi**

Amiodaron, risperidon, vankomicin



Interakcije između lijeka i hranjivih tvari imaju ozbiljne posljedice u pothranjenih bolesnika

- Interakcije se očekuju u liječenju kroničnih i pothranjenih bolesnika (npr. starije osobe)
- Primjeri anoreksije izazvane lijekovima:
 - Amfetamini i metamfetamini
 - Antidepresivi
 - Metformin
 - Opijati
 - MAOIs* (tranilcipromin, moklobemid): fermentirana hrana
 - Orlistat: masti
 - Anti vitaminski učinak: folati - metotreksat

*MAOI =inhibitor monamin oksidase,

Heuberger RA. *Drugs Aging*. 2011;28:315-323.

Edukativni ciljevi

1. Definirati interakcije lijekova s hranom i hrane s lijekovima.
2. Objasniti mehanizme interakcija hrane i lijekova.
3. Opisati karakteristike interakcija hrane i lijekova.
4. **Preporučiti preventivne mjere.**

Budite svjesni interakcija između hrane i lijekova u zajednici i bolničkom okruženju

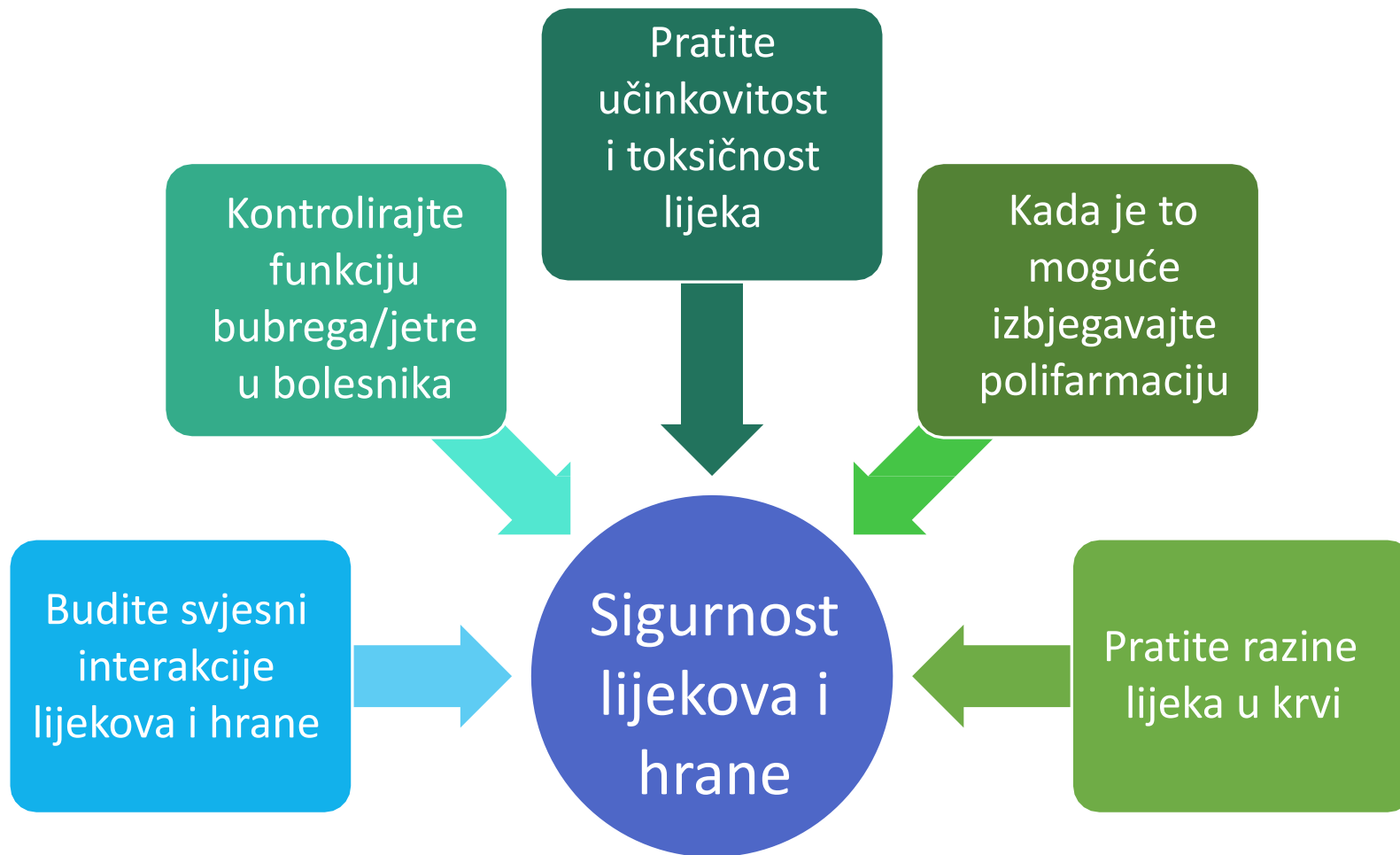
- **Pitajte bolesnika**

- ✓ Lijekovi bez recepta
- ✓ Prehrambene navike
- ✓ Alkohol/pušenje
- ✓ Biljna/voćna hrana
- ✓ Specijalna prehrana ili prehrambeni proizvodi

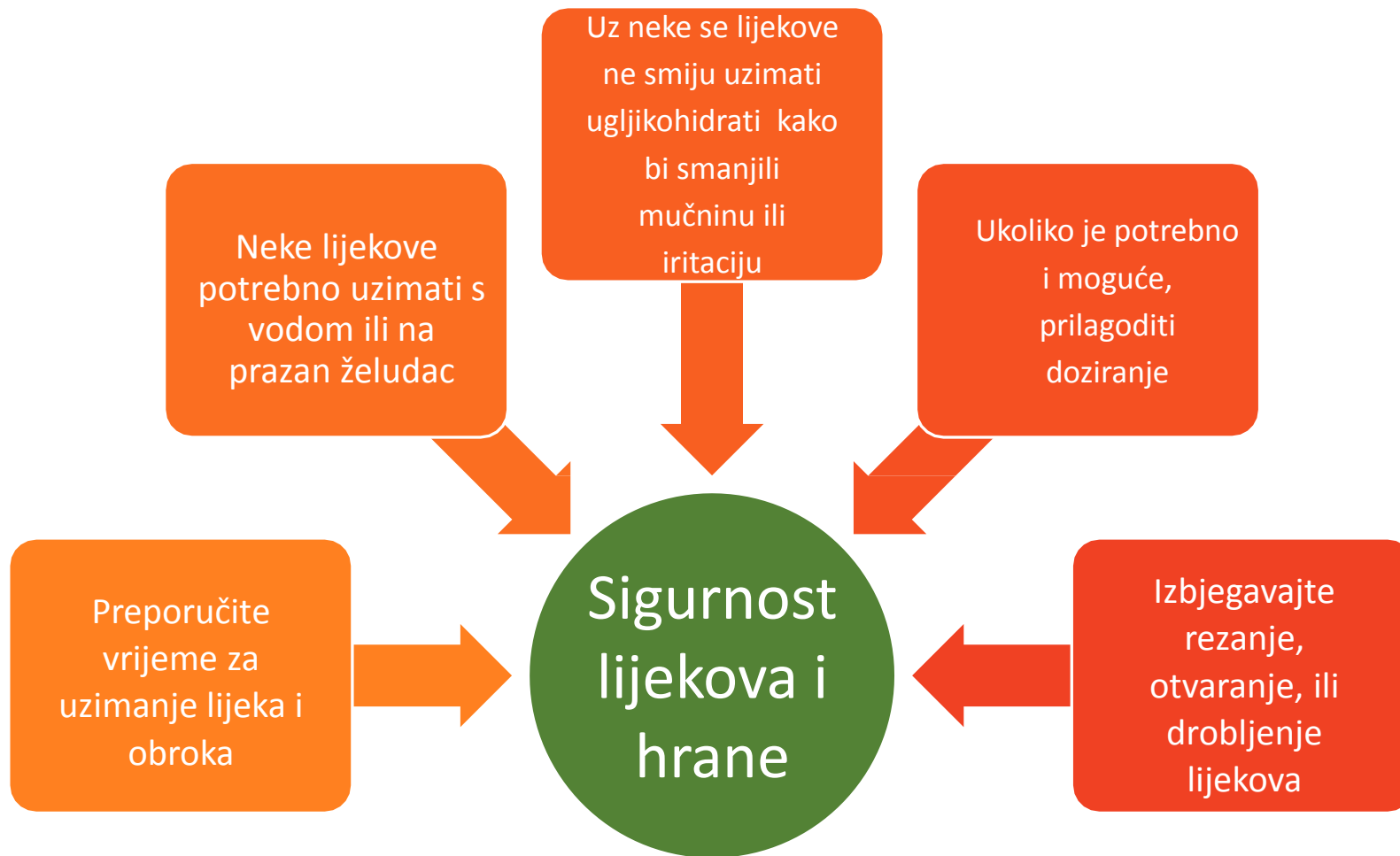
- **Uzmite u obzir posebne skupine**

- ✓ Stariji bolesnici
- ✓ Ljudi sa smanjenom tjelesnom težinom
- ✓ Pacijenti s poremećajima u funkciji jetre ili bubrega
- ✓ Pacijenti hospitalizirani s kroničnim bolestima ili karcinomom
- ✓ Pacijenti na terapiji s antikoagulansima

Educirajte zdravstvene radnike o tome kako izbjeći interakcije hrane i lijekova



Educirajte zdravstvene radnike o tome kako izbjeći interakcije hrane i lijekova



1. McCabe BJ, et al., eds. *Handbook of Food-Drug Interactions*. CRC Press; 2003. 2. Lourenço R. *Clin Nutr*. 2001;20:187-193.

Korisni savjeti: Interakcije lijekova i hrane

- Interakcije lijekova i hrane mogu utjecati na učinkovitost i toksičnost lijekova.
- Fizikalno-kemijske, farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije s hranom mogu promijeniti lijek ili njegovu apsorpciju/metabolizam.
- Kako bi izbjegli štetne interakcije hrane i lijekova, zdravstveni djelatnici moraju imati pristup informacijama o odnosu između hrane i lijekova, i svakako educirati pacijente o posebnim rizicima.