

Interakcije hrane i antibiotika

Ivan Stanković

Institut za bromatologiju, Farmaceutski fakultet, Beograd

Hrana i način ishrane mogu da utiču na kinetiku lekova, a isto tako i lekovi mogu da imaju uticaj na kinetiku nutrijenata. Način ishrane, stanje uhranjenosti i interindividualne razlike (pol, starost, stanje organizma) takođe utiču na ove interakcije.

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

1. Na nivou digestivnog trakta (hemijska i fizička interakcija)
2. Na nivou presistemskog metabolizma (uticaj na metabolizam u jetri)
3. Na nivou sistemske cirkulacije (kompeticija za nosače)
4. Na nivou renalne eliminacije (kompeticija za tubularnu reapsorpciju)

Interakcije na nivou digestivnog trakta

Na nivou digestivnog trakta hrana i lekovi mogu da interreaguju povećanjem ili smanjenjem apsorpcije ili promenom intradigestivnog metabolizma.

Na nivou usta i ždrela ove interakcije nemaju značaja, a naglašenije su za vreme intragastričnog prolaza. Količina vode, temperature hrane, osmotski pritisak obroka, priroda hrane i njen pH menja rastvorljivost lekova i stepen gastričnog punjenja. Ukoliko se lek uzima sa gaziranim pićima, ili kiselim sokovima (grejpfrut, citrusi, jabuka ili paradajz) može da dođe do njegovog rastvaranja u želucu umesto u crevima i tako smanji njegova bioiskoristljivost (Ozdemir 1998). Duže zadržavanje penicilina u želucu povećava mogućnost otvaranja beta laktamskog prstena i gubitak dejstva (Huang 2004).

Posle dužeg ili kraćeg vremenskog intervala hrana i lekovi dolaze u creva i zavisno od svoje prirode mogu da utiču na sekreciju žuči, npr. Zahvaljujući svom površinski aktivnom potencijalu žučne soli povećavaju rastvorljivost liposolubilnih lekova (npr. hloramfenikol). To objašnjava zašto se bioiskoristljivost liposolubilnih lekova povećava kada se oni uzimaju za vreme masnih obroka (Leibovich i sar. 2004). Lek i hrana mogu da grade helate, da se neutrališu, da grade nerastvorne komplekse i precipitate:

- Proteini, gvožđe, magnezijum i kalcijum iz mleka i mlečnih proizvoda kompleksiraju tetracikline i hinolone (Wallace i Amsden 2002, Huan i Lesko 2004).
- Mucin gradi helate sa streptomycinom (Conner 2006)
- Vlakna smanjuju apsorpciju penicilina (Lacey i sar. 2004)
- Polioli (sorbitol, manitol, ksilitol) koji se koriste kao zamena za šećer ili kao zgušnjivači, zbog osmotskog efekta, imaju laksativno dejstvo, pa smanjuju apsorpciju mnogih lekova.

Zbog toga se za većinu antibiotika preporučuje uzimanje na prazan stomak t.j. 1 sat pre jela ili 2 sata posle.

U Tabeli I prikazan je uticaj hrane kao obroka na apsorpciju nekih antibiotika.

Tabela I Uticaj hrane kao obroka na apsorpciju nekih antibiotika

Smanjena apsorpcija	Produžena apsorpcija	Povećana apsorpcija
Većina: Eritromicina Penicilina Tetraciklina Rifampicin	Neki: Cefalosporini Eritromicini	Neki: Eritromicini

Intestinalni trakt je glavni sistem organa odgovoran za unošenje, digestiju i apsorpciju hrane. Lekovi mogu da utiču na varenje hrane i apsorpciju. Antibiotici uništavaju crevnu floru, što često rezultira dijarejom i smanjenom apsorpcijom nutrijenata. Kontrolisane studije su pokazale da uzimanje probiotika prevenira antibioticima izazvanu dijareju (Elmer i sar 1996). Poseban uticaj nekih antibiotika na apsorpciju nutrijenata dat je u Tabeli II.

Tabela II Uticaj nekih antibiotika na digestivnu apsorpciju

Lek	Efekti na apsorpciju ugljenih hidrata	Efekti na apsorpciju masti	Efekti na apsorpciju vitamina, minerala i dr.
Neomicin	Smanjuje aktivnost disaharidaza	Smanjuje apsorpciju masti	Smanjuje apsorpciju vitamina B ₁₂
Hloranfenikol			Povećava apsorpciju gvožđa, smanjuje apsorpciju folne kiseline i vit. B ₁₂
Ciprofloksacin			Smanjuje apsorpciju kofeina i teofilina
Penicilin G i VK	Povećava apsorpciju glukoze		
Tetraciklini			Smanjuju aps. Ca, Fe, Zn i Mg i vit. K i C

Dugotrajna upotreba antibiotika, a naročito cefalosporina i teraciklina, može da dovede do deficita vitamina K zbog uništavanja crevne flore koja ga sintetise što može da rezultira hemoragijom (Suzuki i sar 1999, Huilgol i sar 1997, Brandowsky i sar 1996). Suplementacija vitaminom K tokom terapije ovim lekovima može da bude od pomoći.

Uticaj hrane, načina ishrane i lekova na presistemski metabolizam

Posle apsorpcije sastojci hrane, lekovi i njihovi metaboliti idu portalnim venskim krvotokom do jetre. Pod uticajem enzima prisutnih u endoplazmatičnom retikulumu ćelija jetre većina lekova se transformiše u metabolite reakcijama oksidacije, redukcije i konjugacije. Aktivnost enzimskih sistema jetre zavisi od genetskog potencijala, pola, starosti, fiziološkog stanja organizma, načina ishrane, a takođe i od toga da li se lek uzima sa hranom ili na prazan stomak. Rifampicin je poznati induktor mikrozomalnih enzima jetre.

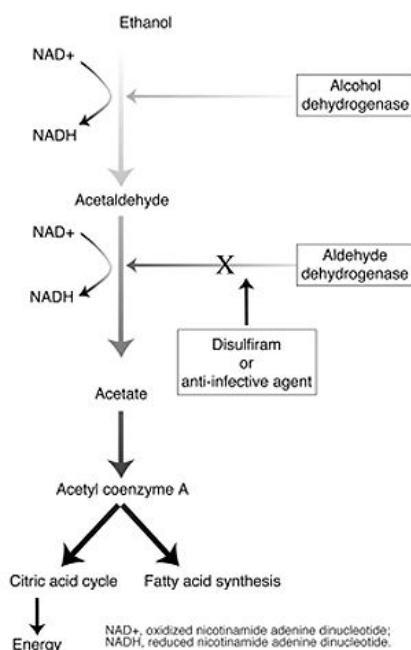
Lekovi i hrana uneti zajedno povećavaju pritanje krvi u jetru, pa farmakološki aktivne supstance koje se metabolišu u jetri ostaju u njoj kraće vreme što povećava njihovu bioiskoristljivost.

Etanol se direktno upliće u farmakološki efekat mnogih lekova među kojima su i antibiotici. Akutni i hronični efekti etanola su često suprotni. Iako postoje izuzeci, uglavnom akutne doze inhibiraju biotransformaciju lekova koji se metabolišu u jetri sistemom monoooksigenaza, dok je kod hroničnog unošenja

povećan metabolizam lekova najčešće zbog indukcije mikrozomalnih enzima jetre.

U slučaju akutnog pijanstva dolazi do izražene inhibicije enzimskog sistema jetre i smanjenja razgradnje antibiotika (Krbavčić 1975). Hronično unošenje alkoholnih pića (alkoholizam) dovodi do ubrzanog metabolizma antibiotika, na primer, doksiciklina i smanjenja njegove efikasnosti (Košin 1975).

Najvažnija interakcija između antibiotika i alkohola je tzv. disulfiramska reakcija. Neki antibiotici (cefalosporini, metronidazol, hloramfenikol), slično disulfiramu, dovode do ispoljavanja toksičnih efekata (Garey i Rodvold 1999, Kitson 1987, McMahon 1980). Ovi antibiotici dovode do inhibicije enzima aldehyd-dehidrogenaze što ima za posledicu nagomilavanje acetaldehida, toksičnog međuprodukta metabolizma alkohola (Slika 1).



Slika 1. Metabolički put etanola. Antibiotici inhibiraju dejsvo aldehyd-dehidrogenze što ima za posledicu nagomilavanje acetaldehida (disulfiramska reakcija)

Potencijal antibiotika da izazovu disulfiramsku reakciju je različit, kao i posledice do kojih ona može da dovede. Simptomi koji se javljaju u toku konzumiranja alkohola za vreme antibiotske terapije mogu biti napadi toplote,

glavobolja, znojenje, povraćanje i tahikardija, a zabeleženi su i slučajevi sa letalnim ishodom (Cina i sar 1998). Interesantno je da antibiotici iste grupe nemaju podjednaku sklonost ka izazivanju ove reakcije, pa tako neki cefalosporini (cefaleksin, cefoksitin, cefpirom) ne stupaju u interakciju sa alkoholom (Kannangara 1984). U svakom slučaju pacijentima treba savetovati da u toku antibiotske terapije kao i tri do sedam dana posle terapije ne konzumiraju alkoholna pića, čak ni u malim količinama (Adams 1995).

Dugotrajna upotreba većih količina alkohola dovodi do ciroze jetre što može da rezultira smanjenjem metabolizma nekih lekova koji tada duže ostaju u sistemu i mogu dodatno da oštete jetru (tetraciklini, neki penicilini).

Agensi iz spoljašnje sredine koji se unose hranom, vodom ili vazduhom mogu sa stimulišu ili inhibiraju metabolizam lekova. Stimulatori metabolizma su: halogenovani ugljovodonični pesticidi, policiklični aromatični ugljovodonici, herbicidi, neki aditivi hrane i dr. Metabolizam lekova inhibiraju: organofosforni insekticidi, neki teški metali, ugljen monoksid i alifatična hlorna jedinjenja.

Ciprofloksacin inhibira metabolizam kofeina što rezultira njegovim pojačanim analeptičkim efektom (Conner 2006).

Interakcije lekova i hrane na nivou sistemske cirkulacije

Jedino mali, u vodi rastvorni molekuli, kao što su glukoza, uabain, nikotinska kiselina i sl. cirkulišu slobodno, dok svi drugi formiraju reverzibilne komplekse sa proteinima koji omogućavaju njihov transport. Najznačajniji nosači su plazma albumini, a - i - lipoproteini imaju manju ulogu. Plazma proteini su akceptori lekova koji preko prolaznog efekta skladištenja obezbeđuju farmakološko dejstvo leka njegovim otpuštanjem u tkivima. Lek-protein kompleks je neaktivan i farmakokinetički gledano vezivanje leka za protein rezultira smanjenim volumenom distribucije i produženim polživotom leka. Građenje lek-protein asocijacije obično je rezultat formiranja vodoničnih, jonskih ili elektrostatičkih veza i Van der Valsovih sila, a vrlo retko kovalentnih veza.

Na lek-protein vezivanje hrana može da utiče preko dva mehanizma:

- 1) Preko plazma-protein koncentracije
- 2) Preko plazma-masne kiseline koncentracije

Uticao proteinskih koncentracija

Pri nedovoljnom unošenju proteina primećeno je znatno smanjenje plazma-albumin nivoa, tako da postoji deficitarnost u mestima za vezivanje leka, pa je veća koncentracija leka u aktivnom (nevezanom) obliku. Njegov farmakološki efekat je pojačan, ali je eliminacija ubrzana.

U nerazvijenim zemljama gde veliki deo stanovništva glada je o tome treba voditi računa pri doziranju antibiotika.

Uticao koncentracija slobodnih masnih kiselina

Slobodne (neesterifikovane) masne kiseline vezuju se takođe za albumin, tako da postoji kompeticija između slobodnih masnih kiselina i lekova za vezivanje za protein. Mastan obrok više nego duplo povećava koncentraciju masnih kiselina u krvi nakon 12 sati, a i gladovanje od 40 sati takođe povećava nivo slobodnih masnih kiselina, jer se one oslobadaju iz depoa (masno tkivo).

Za protein mogu da se vežu i drugi molekuli kao što su bilirubin, žučne kiseline, steroidi, hormoni i dr., ali je njihova koncentracija u krvi jako mala, pa je njihov značaj u smislu kompeticije minimalan.

Interakcije na nivou renalne ekskrecije

Sastojci hrane mogu da utiču na renalnu ekskreciju nekih lekova. Vitamin C povećava eliminaciju tetraciklina.

S druge strane i lekovi mogu da utiču na renalnu eliminaciju nekih minerala. Amikacin povećava renalnu eliminaciju kalijuma, kalcijuma i magnezijuma. Neki penicilini (Ampicilin) povećavaju izlučivanje kalijuma. Hinolonski antibiotici smanjuju eliminaciju kofeina i teofilina o čemu treba voditi računa jer njihovo uzimanje sa nasicima koji sadrže kofein može da dovede do prekomerne ekscitacije (Conner 2006).

Uticao hrane na bioiskoristljivost leka

Bioiskoristljivost leka označava koliko je od unete doze došlo u sistemsku cirkulaciju i odatle može da se raspodeli i da deluje u tkivima. Obično se misli na oralnu bioiskoristljivost, jer je to daleko najčešći put davanja leka.

Efekat hrane na bioiskoristljivost lekova često nije baziran na farmakološkoj sličnosti dejstva lekova, već na njihovim fizikohemijskim svojstvima. Hrana može da ima različite efekte na isti lek dat u različitim formulacijama.

Ispitivanja su pokazala da uticaj hrane (standardizovan dotučak od 1840 kJ) smanjuje bioiskoristljivost ampicilina, penicilina V, rifampicina i tetraciklina (Olin 1993).

Uticaj hrane na bioiskoristljivost leka je klinički značajan samo ukoliko promena u bioiskoristljivosti promeni stabilan nivo leka izvan terapijskog intervala, a to se dešava u slučajevima kada je uticaj hrane vrlo jak, npr. kompleksiranje tetraciklina i hinolona sa proteinima i kalcijumom iz mleka, ili kada je terapijski efekat leka vrlo uzan npr. kod hloramfenikola (Hulisz 2007).

Zbog toga je potrebno ispitati uticaj unošenja hrane na bioiskoristljivost svakog novog leka i svake nove formulacije leka, kako kod jednodoznog uzimanja, tako i kod stabilnih koncentracija leka u krvi.

Efekti lekova na unos hrane i nutritivni status

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

Klindamicin i linkomicin izazivaju mučninu, povraćanje i neprijatan metalni ukus u ustima. Antibiotik klaritromicin se sekretuje u salivu dajući joj gorak ukus. Aminoglikozidni antibiotici (streptomycin, gentamicin, amikacin) i eritromicini izazivaju mučnina, povraćanje, glavobolja. Hinolonski antibiotici (ciprofloksacin, norfloksacin, moksifloksacin) prouzrokuju mučninu, povraćanje, dijareju i abdominalne bolove.

Antibiotici uništavaju crevnu floru i mogu da dovedu do nastanka kandidijaze.

Osebe na restriktivnim dijetama preosetljive na pojedine sastojke namirnica mogu lekovima, ne znajući, da ih unose što može da dovede do pogoršanja njihovog stanja. Pacijenti oboleli od celijačne bolesti ili dermatitis herpetiformisa su preosetljivi na prolamine nekih žitarica (pšenice, raži, ovsa i ječma) a skrobovi koji se koriste u farmaceutskoj industriji, kao nečistoće često sadrže ove prolamine, što može da dovede do pogoršanja bolesti naročito ako se takvi lekovi uzimaju u većim količinama i permanentno.

Antibiotici u majčinom mleku

Filter za lekove koji su došli u sistemsku cirkulaciju predstavlja niz strukturnih barijera: kapilarni zid, intersticijelna tečnost, bazalna lamina i plazma membrana. Koncentracija koju lek dostiže u mleku zavisi od: doze leka, procenta leka vezanog u plazmi, pH, molekulske mase, rastvorljivosti u mastima i njegovog poluživota. Zbog neetičnosti kliničkih ispitivanja u trudnoći

i periodu laktacije, bezbedna primena naročito novih antibiotika u ovom periodu nije proverena, pa ih treba primenjivati veoma oprezno. Potrebno je da se dojilje posavetuju sa lekarom.

Rezidue antibiotika u namirnicama animalnog porekla

Zloupotreba antibiotika i nepoštovanje karence može da rezultira prisustvom rezidua antibiotika u mesu, mleku, mlečnim proizvodima i jajima. Upotreba antibiotika je dozvoljena u veterinarskoj praksi u terapiji i profilaksi životinja, a zabranjena je njihova zloupotreba kao stimulatora rasta. Prema našim propisima antimikrobni lekovi ne smeju da budu prisutni u namirnicama animalnog porekla, osim sulfonamida do 0.1 mg/kg. (Pravilnik o količinama pesticida metala i metaloida i drugih otrovnih supstancija, koje se mogu nalaziti u namirnicama, 1992). Karencu preporučuje proizvođač i ona obično iznosi za peniciline i aminoglikozidne antibiotike 2-30 dana, a za tetracikline 5-21 dan, u zavisnosti od načina aplikovanja. Upotreba hloramfenikola je zabranjena u veterinarskoj praksi.

Rezidue antibiotika u namirnicama mogu da izazovu alergijske reakcije kod osoba preosetljivih na pojedine antibiotike, pojavu rezistentnih sojeva patogenih bakterija i smanjenje terapijskog efekta antibiotika, poremećaj crevne flore kao i nemogućnost proizvodnje fermentisanih mlečnih proizvoda.

Antibiotici kao konzervansi

Zabranjena je upotreba antibiotika za konzervisanje namirnica, izuzev dva antibiotika nizina i natamicina, čija je upotreba dozvoljena samo za određene namirnice pod propisanim uslovima (Pravilnik o kvalitetetu i uslovima upotrebe aditiva i o drugim zahtevima za aditive i njihove mešavine, 2003).

Nizin (E 234) je polipeptidni antibiotik, produkt metabolizma *Streptococcus lactis*. Njegova upotreba kao konzervansa dozvoljena je samo u proizvodnji nekih vrsta sireva (do 12,5 mg/kg) i posebnih vrsta pudinga (do 3mg/kg). Smanjuje otpornost mikroorganizama i olakšava sterilizaciju mleka, a sam se zagrevanjem pri pH većim od 6,5 skoro potpuno uništava.

Natamicin (sin. pimaricin) (E 235) je fungicidni antibiotik iz grupe polienskih makrolida proizvod određenih sojeva roda *Streptomyces*. Dozvoljen je samo za površinski tretman određenih vrsta sireva i sušenih salamurenih kobasica u količini do 1 mg/dm² površine, bez prisustva na dubini od 5 mm.

Zaključak

Odnosi između hrane i antibiotika su kompleksni i još uvek nisu dovoljno i sveobuhvatno ispitani. Iako se antibiotici smatraju relativno bezbednim lekovima, ipak njihova istovremena upotreba sa nekim sastojcima hrane može dovesti do brojnih neželjenih interakcija. Ove interakcije mogu da smanje koncentraciju antibiotika u plazmi (npr. inhibicija apsorpcije tetraciklina i hinolona kada se uzimaju s mlekom), kao i da oštete izvesne organe (npr. jetru ili bubrege). Opšte je prihvaćeno mišljenje da za vreme uzimanja antibiotika treba u potpunosti izbegavati alkoholna pića.

Potrebno je da bromatolozi, dijetetičari, farmakolozi i farmakokinetičari deo svoje aktivnosti posvete i ovim problemima da bi se odredilo pravilno doziranje leka i odgovarajuća dijeta u cilju postizanja što boljeg terapijskog efekta.

Literatura

1. Adams WL. Interactions between alcohol and other drugs. *Int J Addict.* 1995;30:1903-1923.
2. Bandrowsky T, Vorono AA, Borris TJ, Marcantoni HW. Amoxicillin-related postextraction bleeding in an anticoagulated patient with tranexamic acid rinses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82:610–612.
3. Cina SJ, Russell RA, Conrad SE. Sudden death due to metronidazole/ethanol interaction. *Am J Forensic Med Pathol.* 1996; 17:343-346.
4. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 1996; 275:870–876
5. Conner KG. Drug-nutrient interaction. In *Encyclopedia of human nutrition*, Elsevier Ltd. 2006; 38-49
6. Garey WK, Rodvold AK. Disulfiram Reactions and Anti-Infective Agents. *Infect Med* 1999; 16(11):741-744,.
7. Huang SM, Lesko LJ. Drug-drug, drug-dietary supplement, and drug-citrus fruit and other food interactions: what have we learned? *J Clin Pharmacol.* 2004; 44:559-569.

8. Huilgol VR, Markus SL, Vakil NB. Antibiotic-induced iatrogenic hemobilia. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:706–707.
9. Hulisz D, Jakob J. Food-Drug Interactions. Which Ones Really Matter? *US Pharm.* 2007; 32(3)93-98.
10. Kannangara DW, Gallagher K, Lefrock JL. Disulfiram-like reactions with newer cephalosporins: cefmenoxime. *Am J Med Sci.* 1984; 287:45-74.
11. Kitson TM. The effect of cephalosporin antibiotics on alcohol metabolism: a review. *Alcohol.* 1987; 4:143-148.
12. Košin E. Vpliv alkohola in drugih agensov na delovanje zdravil, Zbornik radova (1975); 75-78.
13. Krbavčić A. Vpliv alkohola in drugih agensov na delovanje zdravil, zbornik radova (1975); 130-135.
14. Leibovich ER, Deamer RL, Sanserson LA. Food-drug interactions: careful drug selection and patient counseling can reduce the risk in older patients. *Geriatrics.* 2004; 59:19-33.
15. McMahan FG. Disulfiram-like reaction to a cephalosporin. *JAMA.* 1980; 243:2397.
16. Olin BR, ed. Central Nervous System Drugs, Psychotherapeutic Drugs, Antianxiety Agents, Benzodiazepines. In *Facts and Comparisons Drug Information*. St. Louis, MO: Facts and Comparisons, 1993; 1255-1269.
17. Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS. Interaction of grapefruit with medications. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23(1): 55-59.
18. Pravilnik o količinama pesticida metala i metaloida i drugih otrovnih supstancija, koje se mogu nalaziti u namirnicama („Sl. list SRJ” br. 5/92).
19. Pravilnik o kvalitetetu i uslovima upotrebe aditiva i o drugim zahtevima za aditive i njihove mešavine („Sl List SCG” br. 56/2003, 5/2004 i 16/2005)
20. Suzuki K, Fukushima T, Meguro K, et al. Intracranial hemorrhage in an infant owing to vitamin K deficiency despite prophylaxis. *Childs Nerv Syst* 1999; 15:292–4.
21. Wallace AW, Amsden GW. Is it really OK to take this with food? Old interactions with a new twist. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42:437-443.

Interaction between food and antibiotics

Ivan Stanković

Institute of Bromatology, Faculty of Pharmacy, Belgrade

Summary

Interactions between food and antibiotics are very complex and not yet completely investigated. Antibiotics are considered as relatively safe drugs, but some interactions with food can have serious impacts. Direct interactions can enhance, modify or decrease the medication action (i.e. interaction of tetracyclines and hinolones with milk). Food can affect antibiotic kinetics, as well as some antibiotics can affect nutrient kinetics. There are four main levels where these interactions take place: 1. digestive tract (physical and chemical interactions); 2. liver (influence on metabolism in liver); 3. system circulation (competition for carriers); and 4. renal elimination (competition for tubular reabsorption). Disulfiram-like reaction can occur when alcohol is consumed during the therapy with some antibiotics (cephalosporins, metronidasol and chloramphenicol). General recommendation is to avoid alcohol drinks during the therapy with antibiotics.

It is very important for experts of bromatology, dietetics, pharmacology and pharmacokinetics to devote the part of their activities to the problem of food and medication interactions to determine correct drug dose and adequate diet for obtain the best therapeutic effect.

Key words: food-drug interaction, nutrient-medication interaction, antibiotics
