

Interakcije hrane i lekova za lečenje depresije i anksioznih poremećaja

Ivan Stanković

Institut za bromatologiju, Farmaceutski fakultet, Beograd

Ispitivanje odnosa između sastojaka hrane, načina ishrane i lekova su novijeg datuma i uključuju više naučnih disciplina od kojih su najvažnije: bromatologija, dijetetika, farmakologija, farmakokinetika i nutrientkinetika, a samo tesnom saradnjom između stručnjaka iz ovih oblasti moguće je doći do relevantnih i sveobuhvatnih rezultata.

Najdrastičniji primeri koji su skrenuli je pažnju na interakcije lekova i hrane upravo su interakcije nekih sastojaka hrane i lekova za lečenje depresije i anksioznih poremećaja npr.: hipertenzivna kriza kad se uzimaju inhibitori monoamino oksidaze (MAO) i hrana koja sadrži tiramin (sir, kvasac, pivo, vino, banane), ili povećan depresivni efekat psiholeptika kada se uzimaju sa alkoholom. Kofein iz čaja ili kafe smanjuje depresivni efekat hipnotika i sedativa, a pojačava stimulatívno dejstvo analeptika.

Hrana i način ishrane mogu da utiču na kinetiku lekova, a isto tako i lekovi mogu da imaju uticaj na kinetiku nutrijenata. Ispitivanja interakcija lekova i hrane skopčana su sa brojnim teškoćama. Eksperimenti se najčešće izvode na zdravim dobrovoljcima posle nutricioné pripreme od oko tri nedelje. Svi agresivni lekovi na ovaj način ne mogu da budu ispitani, a pošto su u mnogim zemljama zabranjeni eksperimenti na bolesnim dobrovoljcima nemamo pravog uvida u promene u metaboličkom ponašanju usled bolesti. Iz tih razloga publikovani radovi najčešće nisu sveobuhvatne studije i u interpretaciji ovako dobijenih rezultata treba biti obazriv.

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 presistenskog 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 lekovi i hrana 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. S druge strane i neki lekovi (npr. fenitoin) mogu da uspore gastrično punjenje, a time i prolaz hrane.

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

- Tanini (iz crnog čaja) precipitiraju amitriptilin i imipramin.
- Dijetarna vlakna vezuju triciklične antidepresive (npr. amitriptilin) i smanjuju njihovu apsorpciju.
- Poliololi (sorbitol, manitol, ksilitol) koji se koriste kao zamena za šećer ili kao zgušnjivači, zbog osmotskog efekta, imaju laksativno dejstvo, pa smanjuju apsorpciju mnogih lekova.

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

Tabela I Uticaj hrane kao obroka na apsorpciju nekih lekova

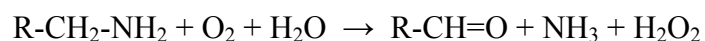
Smanjena apsorpcija	Produžena apsorpcija	Povećana apsorpcija
Divalproeks Levedopa Fenobarbital	Pirosikam Valproinska kiselina Valproat natrijum	Karbamazepin Nitrofurantoin Diazepam Klorazepat dikalijum Lorazepam Oksazepam Litijum Fenitoin

Intestinalni trakt je glavni sistem organa odgovoran za unošenje, digestiju i apsorpciju hrane. Većina lekova uzima se oralno i oni mogu da utiču na varenje hrane i apsorpciju. Uticaj nekih lekova na apsorpciju nutrijenata dat je u Tabeli II.

Tabela II Uticaj nekih lekova na digestivnu apsorpciju

Lek	Efekti na apsorpciju ugljenih hidrata	Efekti na apsorpciju masti	Efekti na apsorpciju vitamina i dr.
Karbamazepin		Povećana sekreciju žuči	
Felbamat	Smanjuje aps. glukoze		Smanjuje aps. Mg, P, K i Na
Metosukcimid			Smanjuje aps. Ca
Fensuksimid			Smanjuje aps. folata, povećava aps. bakra
Oksazepam			Smanjuje aps. gvožđa

Jedna od najopasnijih i najčešće pominjanih interakcija je hipertenzivna kriza kada se uzimaju inhibitori MAO i hrana koja sadrži tiramin (sir, pivo, vino, banane i dr). Tiramin je monoamino jedinjenje koje u namirnicama nastaje dekarboksilacijom aminokiseline tirozina tokom fermentacije ili truljenja. Enzim monoamino oksidaza (MAO) katalizuje oksidativnu deaminaciju monoamina.



U ljudskom organizmu prisatnu su dva tipa monoamino oksidaze: MAO-A i MAO-B. Oba tipa su prisutna u neuronima i glija ćelijama, a van CNS-a MAO-A se nalazi u gastrointestinalnom traktu i jetri. Zbog inhibicije ovog enzima inhibitorima MAO, ne dolazi do deaminacije tiramina u crevima, on se apsorbuje i ispoljava indirektno simpatomimetičko dejstvo tako što zamenjuje adrenalin i noradrenalin iz nervnih završetaka što prouzrokuje vazokonstrikciju, ubrzavanje rada srca i povećanje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (Anon, 1989; Da Prada et al, 1988; Brown i Bryant, 1988). Postoji mogućnost da tiramin deluje i direktno kao neurotransmiter na šta ukazuje otkriće G protein receptora sa visokim afinitetom za tiramin nazvanih TA1 što podržava hipotezu da tiramin može i direktno da utiče na povišenje krvnog pritiska. Za blagu reakciju potrebno je 6-10 mg tiramina, dok 10-25 mg izaziva jaku reakciju. Smatra se da je u prvih deset godina od uvođenja inhibitora MAO u terapiju, dok se još nije znalo za ovu interakciju, preko 100 ljudi umrlo od posledica hipertenzivne krize.

Preko 200 namirnica sadrže tiramin u manjoj ili većoj količini. Pacijenti na terapiji inhibitorima MAO moraju da paze da ishranom ne unose veće količine tiramina. Napravljene su tri liste namirnica: namirnice koje treba izbegavati, namirnice koje treba koristiti pažljivo i namirnice za koje ne postoji dovoljno podataka o sadržaju tiramina (McCabe, 1986) (Tabela III).

Tabela III Liste namirnica koje treba izbegavati, koje treba koristiti pažljivo i za koje ne postoji dovoljno podataka o sadržaju tiramina.

Namirnice koje treba izbegavati	Namirnice koje treba koristiti pažljivo	Namirnice za koje nema dovoljno podataka
sir	mlečni proizvodi	cvekla
banane	avokado	Koka-kola
alkoholna pića: pivo, vino, viski...	spanać	kafa
soja i proizvodi	soja sos	krastavci
konzervisana, dimljena ili usoljena riba i kavijar	jezgrasto voće	kuvano jaje
neki plodovi mora	maline	suve smokve
salame i kobasice	kofein	slatki kukuruz
žen-šen	čokolada	pečurke
ekstrakti proteina i proteinski suplementi		dresing za salatu
meso i jetra koji nisu sveži		suvo grožđe
supe		ananas
kvasac		puževi
		sok od paradajza
		meso divljači

Da bi se smanjila ili eliminisala ova interakcija napravljene su novije generacije reverzibilnih inhibitora MAO (moklobemid i brofaromin) i selektivnih inhibitora MAO (rasagilin i selegilin). Februara 2006. godine FDA je odobrila lek Emsam koji predstavlja flaster za transdermalnu upotrebu sa inhibitorom MAO selegilinom sa ciljem izbegavanja interakcije sa tiraminom u digestivnom traktu.

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.

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. Gladovanje i pothranjenost takođe imaju uticaj na metabolizam nekih lekova npr. oksazepam. Promene u metabolizmu nekih lekova primećuju se kada se poremeti sastav makronutrijeneta u dijeti. Što se tiče vegetarijanske ishrane ispitivanja na indopakistanima vegetarijancima pokazuju da su poluživoti lekova koji se metabolišu hepatičnom oksidacijom veći kod vegetarijanaca nego kod populacije koja jede meso. Ovo je od velikog značaja jer su veći deo stanovništva u zemljama trećeg sveta i deo stanovništva u razvijenim zemljama vegetarijanci. Kod ovih osoba potrebne su manje srednje dnevne doze lekova koji se metabolišu hepatičnom oksidacijom.

Deficit nekih vitamina u ishrani može da ima uticaj na metabolizam nekih lekova u jetri. Ispitivanja pokazuju da suplementacija vitaminima B grupe (B₁, B₂, B₆, B₁₂, niacin, folna kiselina) pojačava efekat tricikličnih antidepresiva i fluoksetina.

Etanol se direktno upliće u farmakološki efekat mnogih lekova, naročito neurofarmakološki aktivnih. Akutni i hronični efekti etanola su često suprotni. Iako postoje izuzeci, uglavnom akutne doze inhibiraju biotransformaciju lekova koji se metabolišu u jetri sistemom monooksigeneza, dok je kod hroničnog unošenja povećan metabolizam lekova najčešće zbog indukcije mikrozomalnih enzima jetre.

Naročito su nepovoljne kombinacije alkohola i mnogih lekova za lečenje depresije i anksioznih poremećaja. (Olin i sar 1993, Košin 1975). Letalna doza za barbiturate je skoro 50% manja u prisustvu etanola, a poznati su brojni slučajevi interakcija sa letelnim ishodom. Zbog toga se pacijentima na terapiji ovim lekovima savetuje da ne piju alkoholna pića.

Ispitivanja pokazuju da hronično unošenje etanola rezultira povećanjem metabolizma pentobarbitala i meprobamata ali su prisutne i velike interindividualne razlike (Krbavčić 1975). Dugotrajna upotreba većih količina alkohola dovodi do ciroze jetre što može da rezultira smanjenjem metabolizma nekih lekova koji tada duže ostaju u sistemu. To je opasno jer neki od lekova npr. fenotiazini mogu tako dodatno da oštete jetru.

Duvanski dim i dimljena hrana sadrže policikličke aromatične ugljovodonike koji su dobro poznati induktori hepatičnih mikrozomalnih citohrom P-450 enzima. Eksperimenti su npr. pokazali da je poluživot diazepama i oksazepama kraći kod pušača nego kod nepušača (Ochs i sar. 1981).

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

Biološki aktivne supstance iz soka grejpfruta bioflavonoidi i furanokumarini inhibiraju enzim CYP 3A4 što rezultira smanjenjem metabolizma nekih lekova npr. diazepama i karbamazepina (Ozdemir 1998). Zbog toga se pacijentima na terapiji ovim lekovima preporučuje isključivanje grejpfruta iz ishrane. Indoli prisutni u brokolima, kupusu i karfiolu indukuju hepatične enzime i ubrzavaju metabolizam nekih lekova npr. oksazepama.

I lekovi mogu da povećavaju metabolizam nekih nutrijenata što dovodi do povećanja u njihovim potrebama i opasnosti od njihovog deficita. Fenobarbital i fenitoin povećavaju metabolizam folne kiseline i vitamina D i K. Naročito je opasno povećanje metabolizma vitamina D prouzrokovano barbituratima i fenitoinom koje kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji ovim lekovima dovodi do osteomalacije (Tjellsen i sar. 1985). Hlorpromazin i triciklički antidepresivi mogu da spreče konverziju vitamina B₂ u koenzim flavin-mononukleotid, a samim tim i njegovu ulogu prenosioca vodonika u respiratornom lancu.

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 poluzivotom 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

Uticaj 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 gladije o tome treba voditi računa pri doziranju antidepresiva i lekova za anksiozne poremećaje.

Uticaj 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).

Ukoliko imamo lek čija je terapijska doza vrlo bliska toksičnoj, (npr. fenitoin), male varijacije u procentu vezivanja za protein mogu da izazovu neželjene posledice. 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. Litijum i natrijum su u kompeticiji za tubularnu reapsorpciju u bubrezima. Visok unos natrijuma dovodi do povećanog izlučivanja litijuma čime se smanjuje njegov nivo u krvi. Vitamin C povećava eliminaciju tricikličnih antidepresiva.

Triciklični antidepresivi, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, hlorpromazin i karbamazepin dovode do hiponatrijemije kao posledice sindroma nepravilne sekrecije antidiuretičnog hormona (SIADH).

Uticaj 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.

Uticao 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. uticaj bioaktivnih komponenti iz soka grejpfruta na inhibiciju metabolizma diazepamata i karbamazepina, ili kada je terapijski efekat leka vrlo uzan npr. kod fenitoina.

Zbog toga bi bilo neophodno 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.

Triciklični antidepresivi (npr. amitriptilin) dovode do sušenja usta i kiselog ili metalnog ukusa. Neki antidepresivi (npr. fluoksetin) mogu da prouzrokuju anoreksiju i gubitak težine. Većina antipsihotičnih lekova (npr. tioridazin i litijum) i triciklični antidepresivi pojačavaju apetit i mogu da dovedu do gojaznosti. Atipsihotici i antidepresivi usporavaju peristaltiku creva i dovode do konstipacije. Sve ovo može da ima uticaj na unos hrane i nutritivni status.

Osobe 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.

Zaključak

Odnosi između hrane i lekova za lečenje depresije i anksioznih poremećaja su kompleksni i još uvek nisu dovoljno i sveobuhvatno ispitani. Njihove interakcije mogu da promene terapijske efekte i toksičnost lekova, ali i lekovi mogu da deluju na apsorpciju i metabolizam sastojaka hrane. I način pripreme hrane (npr. dimljeno meso) može da utiče na metabolizam leka, a takođe i supstance koje su u hranu došle iz spoljašnje sredine (dim, aditivi, pesticidi i sl.). Alkohol drastično utiče na metabolizam mnogih lekova, naročito neurofarmakološki aktivnih, a veoma opasna je interakcija između inhibitora MAO i hrane koja sadrži tiramin (sir, pivo, vino, kvasac). Način ishrane tj. odnos makronutrijenata u dijeti takođe utiče na metabolizam nekih od ovih lekova.

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. Anon J. Foods interacting with MAOI inhibitors. *Med Lett Drug Ther* 1989; 31:11-12.
2. Brown CS, Bryant SG. Monoamine oxidase inhibitors: safety and efficacy issues. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22:232-235.
3. Da Prada M, Zurcher G, Wuthrich I. On tyramine, food, beverages and the reversible MAO inhibitor moclobemide. *J Neural Transm* 1988; 26(Suppl):31-56.
4. Košin E. Vpliv alkohola in drugih agensov na delovanje zdravil, Zbornik radova (1975) 75-78.
5. Krbavčić A. Vpliv alkohola in drugih agensov na delovanje zdravil, zbornik radova (1975) 130-135.
6. McCabe BJ. Dietary tyramine and other pressor amines in MAOI regimens: a review. *J Am Diet Assoc* 1986; 86:1059-1064.
7. Ochs HR, Greenblatt DJ, Otten H. Disposition of oxazepam in relation to age, sex, and cigarette smoking. *Klin Wochenschr* 1981; 59:899-903
8. 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.
9. Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS. Interaction of grapefruit with medications. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23(1): 55-9.
10. Pronsky ZM, Crowe JP. Food Medication Interactions 10th ed., Pottstown, USA, 1997; 1-39
11. Tjellsen L, Gotfredsen A, Christiansen C. Different actions of vitamin D₂ and D₃ on bone metabolism in patients treated with phenobarbitone/phenitoin. *Calcified Tissue International* 1985; 37: 218-222

Interaction between food and drugs for treatment of depression and anxiety disorders

Ivan Stanković

Institute of Bromatology, Faculty of Pharmacy, Belgrade

Summary

Interactions between food and drugs for depression and anxiety are very complex and not yet completely investigated. Besides direct interactions that can enhance, decrease or modify the medication action, food can affect medication kinetics, as well as drugs 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).

The way of preparation of food (smoked meat, p.e.), environmental influences (smoke, additives, pesticides) and the relation between macronutrients in diet can affect the drug metabolism. Alcohol has drastic influence on metabolism of some drugs, primarily neuropharmacologically active. Hypertensive crisis when MAO inhibitors and tyramine containing food (cheese, beer, wine, yeast) can be very dangerous. Some of these drugs have effect on food intake and nutritional status.

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, nutrients medication interaction, depression, anxiety
