

LEKI NEUROLEPTYCZNE A ŻYWNOSĆ – MOŻLIWOŚCI NIEBEZPIECZNYCH INTERAKCJI

Neuroleptics and the food – the possibility of dangerous interactions

Jakub Trnka¹, Joanna Rosińczuk-Tonderys², Dominika Kwapisz¹

¹ Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Akademia Medyczna we Wrocławiu

² Zakład Chorób Układu Nerwowego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Medyczna we Wrocławiu

adres do korespondencji: jtrnka@forensic.am.wroc.pl

STRESZCZENIE

Interakcje między lekami a żywnością to temat wciąż niezbadany i budzący liczne wątpliwości. W związku z tym pacjenci, ale także lekarze czy farmaceuci często nie w pełni zdają sobie sprawę z istniejących zagrożeń. W grupie leków neuroleptycznych interakcje te dotyczą powszechnych artykułów spożywczych, jak: kawa, herbata (z uwagi na obecność taniny), produkty kofeinowe oraz sól kuchenna. Na skutek zmniejszenia wchłaniania, zmian metabolizmu lub upośledzenia wydalenia może dochodzić do zmniejszenia lub braku skuteczności podjętego leczenia, bądź do nasilonych działań niepożądanych i niebezpiecznych powikłań. Artykuł opisuje zjawisko interakcji neuroleptyków z artykułami spożywczymi, a także zawiera zalecenia umożliwiające ograniczenie ich występowania.

Słowa kluczowe: leki neuroleptyczne, żywność, interakcje.

SUMMARY

Interactions between drugs and food are still an unexplored and unclear area. That's why patients, doctors and pharmacists sometimes don't fully understand and realize existing dangers. In the neuroleptic group, the interactions pertain to popular food products such as coffee, tea (due to the presence of tannin), caffeine products and salt. Lowering of absorption, changes of metabolism, defective excretion may result in reduction or absence of effectiveness of therapy or intensive, unwanted effects and dangerous complications. The article describes the phenomenon of interaction of neuroleptics with food products and offers recommendations which allow their reduction.

Key words: neuroleptic drugs, food, interactions.

WSTĘP

Leki neuroleptyczne należą do grupy leków psychotropowych. Podstawowym wskazaniem do ich stosowania jest schizofrenia. Ponadto wykorzystuje się je w psychozach i stanach maniakalnych, towarzyszących różnym zaburzeniom psychicznym. Niektóre z nich stosowane są także jako leki przeciwwymiotne.

Mechanizm działania neuroleptyków opiera się na blokowaniu receptorów dopaminergicznych układu limbicznego. Dla efektu terapeutycznego istotne jest blokowanie receptorów D₂, jednak blokada dotyczy także innych podtypów tego receptora, co pełni funkcję pomocniczą. Spadek transmisji dopaminergicznej w układzie mezolimbicznym umożliwia ustąpienie halucynacji i urojeń – podstawowych, tzw. pozytywnych (wytwórczych) objawów schizofrenii. Dla uzyskania i podtrzymania efektów leczenia niezbędna jest przewlekła farmakoterapia. Dodatkowe efekty stosowania leków są uzależnione od indywidualnego profilu działania – może to być sedacja, pobudzenie, efekt przeciwdepresyjny, przeciwwymiotny, pobudzenie apetytu [1].

Podstawowym działaniem niepożądanym neuroleptyków jest parkinsonizm polekowy. Wynika on z braku selektywności działania leków – blokują one również receptory dopaminergiczne układu nigrostriatalnego, co upośledza ruch. U pacjentów pojawia się sztywność mięśni, maskowatość twarzy, drżenie mięśni szkieletowych, utrudnienie i spowolnienie wykonywania ruchów, akatyzja, niekiedy objawy płasawicy. Neuroleptyki powodują także hiperprolaktynemię, zaburzenia menstruacyjne, dysfunkcje seksualne. Często, szczególnie na początku stosowania, pojawiają się objawy cholinolityczne, będące wynikiem blokady receptorów muskarynowych. Należą do nich: suchość błon śluzowych, zaburzenia akomodacji, zaparcia, tachykardia, hipotensja. Niektóre neuroleptyki (klozapina) powodują zaburzenia hematologiczne, w postaci leukopenii lub agranulocytozy.

W leczeniu schizofrenii wykorzystuje się także leki atypowe nowej generacji. Blokując mniejszy odsetek receptorów dopaminergicznych, również znoszą objawy wytwórcze choroby, powodując przy tym mniejsze objawy pozapiramidowe. Ponadto blokują receptory serotonergiczne 5-HT₂, co także łagodzi objawy niepożądane. Wywierają natomiast inne, korzystne

efekty, jak: poprawa pamięci, kojarzenia, zmniejszenie alienacji i wycofania pacjenta. Ich zastosowanie jest możliwe w przypadku schizofrenii o łagodniejszym, powolnym początku i dominujących objawach negatywnych [1].

Tabela 1. Klasyfikacja leków neuroleptycznych [2]

I generacja (leki klasyczne)		II generacja (leki atypowe)
• Sulpirid • Tiaprid • Haloperidol • Pimozid • Fluspirilen • Penfluridol • Chloropromazyn • Flufenazyna • Lewomepromazyna	• Perazyna • Perfenazyna • Prochlorperazyna • Promazyna • Trifluoperazyna • Chlorprotiksen • Flupentiksol • Zuklopentiksol	• Amisulprid • Klozapina • Olanzapina • Quetiapina • Risperidon • Ziprasidon

WYNIKI BADAŃ

Leki neuroleptyczne mogą powodować groźne dla pacjenta interakcje ze składnikami niektórych produktów spożywczych. Skutkiem takich interakcji może być obniżenie lub nasilenie efektywności działania leku bądź też wystąpienie nieoczekiwanych, zagrażających życiu pacjenta dolegliwości. Podstawowym zagrożeniem okazują się być popularne napoje – kawa i herbata. Niemal każdy pacjent codziennie spożywa kilka filiżanek przynajmniej jednego z nich. Kawa, jako źródło kofeiny, bywa ograniczana przez chorych, chociażby z powodu wrzodów czy chorób układu sercowo-naczyniowego. Nie barm jednak osób nadużywających kofeiny, natomiast herbata gości w większości domów i rzadko bywa ograniczana. Wprost przeciwnie – napar herbaty jest domowym sposobem na niezły żołądkowo-jelitowy, biegunki, przeziębienia, a także jest powszechnym źródłem antyoksydantów. Niestety, regularne picie kawy czy herbaty przy przewlekłym stosowaniu neuroleptyków naraża chorych na poważne powikłania podczas leczenia. Niejednokrotnie zdarza się, że pacjenci używają tych napojów nawet do popijania leków. Wpływ kawy i herbaty na farmakoterapię może przybierać różne mechanizmy. Podstawowym problemem jest zawartość taniny w naparach kawy i herbaty. Tanina jest wielkocząsteczkowym związkiem organicznym, należącym do grupy

garbników. Chemicznie stanowi połączenie cząsteczek D-glukozy i kwasu galusowego. Niebezpieczeństwo interakcji pojawia się przy doustnym stosowaniu leku, ponieważ w przewodzie pokarmowym powstaje związek kompleksowy między taniną a lekiem. Kompleks jest trudno rozpuszczalny i wytrąca się, w wyniku czego pewna część neuroleptyku nie zostaje wchłonięta do krążenia ogólnego. Co za tym idzie, finalne stężenie leku we krwi jest niższe od zamierzonego – w efekcie lek działa słabiej. Z badań prowadzonych w tym zakresie wynika, że napar herbaty wytrąca cięższe osady, gdyż zawiera więcej garbników. Badania *in vitro* wykazały, że stosowanie niskich dawek neuroleptyku (do 40 mg), łącznie z filiżanką herbaty powoduje wytrącenie 1/5 dawki leku. Spożycie mocnej herbaty lub kilku jej porcji sprawia, że odsetek wytrąconego neuroleptyku wzrasta nawet do 4/5 dawki [3]. Taka interakcja może sprawić, że lek nie osiągnie wymaganego minimalnego stężenia terapeutycznego i efekt leczniczy w ogóle się nie pojawi. Pacjentom grozi więc rozwój choroby, dalsze urojenia i omamy, niebezpieczne dla samego chorego, a niekiedy również dla jego otoczenia.

Drugi problem związany jest ze spożyciem przez pacjentów kofeiny. Jest ona metabolizowana w wątrobie przez enzym CYP1A2. Dwa spośród neuroleptyków atypowych – klozapina i olanzapina również ulegają biotransformacji przy udziale tegoż enzymu. Wzajemna konkurencja o zajęcie enzymu sprawia, że obniżony zostaje poziom metabolizowania leków. Efektem tego jest wydłużenie i nasilenie skutków, jakie neuroleptyki te powodują w organizmie. Wzrasta ich toksyczność oraz spotęgowaniu ulegają działania niepożądane [4]. Przede wszystkim możliwe jest przyspieszenie akcji serca i ortostatyczne spadki ciśnienia krwi, a także wzmożona senność. Szczególnie groźny jest wzrost ryzyka napadu drgawkowego [1]. Głównym źródłem kofeiny jest oczywiście kawa. Filiżanka naparu sporządzonego z kawy naturalnej może zawierać od 88, a nawet do 190 miligramów kofeiny. W przypadku granulatu kawy rozpuszczalnej jest to od 30 do 80 miligramów. Znaczne rozbieżności mogą wynikać z ilości użytej kawy czy sposobu jej przygotowania [5]. Warto jednak nadmienić, że pokażne ilości tej ksantyny obecne są w szeregu innych produktów spożywczych, jak na przykład herbata, napoje energetyzujące, czekolada, a nawet niektóre jogurty.

Omawiając interakcje leków neuroleptycznych z produktami spożywczymi nie można pominąć węglanu litu. Nie jest on wprawdzie neuroleptykiem, ale lekiem normotymicznym – stabilizującym nastrój, o działaniu przeciwmaniakalnym, stosowanym przede wszystkim w chorobie afektywnej dwubiegunowej, ale także w niektórych typach schizofrenii [6]. Lit cechuje się stosunkowo wąskim indeksem terapeutycznym, a jego wydalanie jest uzależnione od wielu czynników. Przede wszystkim istotne jest nawodnienie pacjenta i odpowiedni poziom sodu w organizmie, a należy zauważyć, że zażywanie litu upośledza proces wchłaniania zwrotnego wody i retencji jonów. W związku z tym pacjenci są narażeni na zaburzenia gospodarki wodno-mineralnej, tym łatwiej więc o zatrucie litem. Dlatego też farmakoterapia wymaga monitorowania stężenia leku we krwi i ewentualnych korekt dobranej początkowo dawki.

Z punktu widzenia poruszanego tematu, istotne są dwa elementy – odpowiednia podaż płynów i sodu. Zbyt niskie nawodnienie pacjenta obniży diurezę, a tym samym poziom eliminacji leku z organizmu. Dużym zagrożeniem może okazać się także zmniejszenie spożycia sodu przez pacjenta (ograniczone używanie chlorku sodu lub zastąpienie go chlorkiem potasu). Jest to częste, ponieważ powszechnie znany jest wśród chorych negatywny wpływ soli na czynność układu sercowo-naczyniowego. Niski poziom sodu predysponuje do nasilonego wychwyty zwrotnego jonów litu w kanalikach nerkowych [7]. Retencja litu prowadzi do wystąpienia objawów jego toksyczności. Są to objawy neurologiczne, jak: drżenie mięśni, zaburzenia świadomości, niezdolność ruchowa, napad padaczkowy. Często występują zaburzenia kardiologiczne – spowolnienie akcji serca, spadek ciśnienia tętniczego krwi, arytmia. Ponadto charakterystyczne dla zatrucia litem są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, hemato-

logiczne, zmiany skórne, impotencja, zaburzenia hormonalne (niedoczynność tarczycy). Wszystko to nie tylko powoduje uszczerbek na zdrowiu pacjenta, ale nawet może prowadzić do stanu zagrożenia życia [2, 7].

Należy zwrócić uwagę na to, iż także w przypadku osób leczonych węglanem litu po raz kolejny niebezpieczna okazuje się kofeina. Jako metyloksantyna powoduje m.in. nasilenie diurezy. Regularne przyjmowanie kofeiny utrzymuje określoną wielkość diurezy, a co jest z tym związane – ustala się pewien poziom wydalania litu z moczem. Gwałtowne zaprzestanie używania kofeiny powoduje obniżenie diurezy, a tym samym spada wydalanie litu. Wzrasta jego stężenie we krwi, co grozi zatruciem [7, 8]. Zostały wykonane badania, w czasie których pacjenci przyjmujący dobowo od 600 do 1200 miligramów węglanu litu spożywali dziennie około 280 miligramów kofeiny. Okazało się, że nagłe odstawienie kofeiny skutkowało wzrostem stężenia litu we krwi nawet o 20% u około 70% badanych. Jest to istotna wartość, z uwagi na wąski indeks terapeutyczny tego leku [4].

Tabela 2. Przegląd interakcji między produktami spożywczymi a lekami neuroleptycznymi [4, 7, 8]

Produkt spożywczy	Lek	Mechanizm interakcji	Skutek interakcji
Napar kawy i herbaty (tanina)	• chloropromazyne • flufenazyne • haloperidol • prochlorperazyne • promazyne • trifluoperazyne	wytrącanie trudno rozpuszczalnych związków kompleksowych	zmniejszenie wchłaniania leku, spadek jego stężenia we krwi, nieskuteczność leczenia
Kofeina	• klozapina • olanzapina	konkurencja o enzym	zahamowanie metabolizmu leku, nasilenie działań niepożądanych
	• węglan litu	obniżenie spożycia kofeiny powoduje spadek diurezy i wydalania litu	kumulacja litu w organizmie, zatrucie
Sól kuchenna	• węglan litu	niska podaż sodu powoduje wzmożone wchłanianie litu w nerkach	kumulacja litu w organizmie, zatrucie

WNIOSKI

Jak pokazują powyższe informacje interakcje między lekami neuroleptycznymi a produktami spożywczymi są realne i niebezpieczne. Terapia schizofrenii jest przewlekłą, przyjmowanie leków ma więc charakter ciągły. Negatywne objawy choroby utrudniają pacjentom codzienne funkcjonowanie, często izolują ich od otoczenia i skazują na istnienie poza ramami życia rodzinnego, społecznego czy zawodowego. Objawy wytwórcze zaś stanowią zagrożenie dla samego pacjenta, ale także dla jego otoczenia. Farmakoterapia jest więc absolutnie niezbędna, a jej niepowodzenie może mieć zatrważające skutki. Produkty spożywcze groźne dla leczonych neuroleptykami nie są wyszukane – wprost przeciwnie, znajdują się w powszechnym użyciu. Warto w związku z tym bliżej przyjrzeć się możliwościom interakcji i w porę im zapobiec. Pacjenci nie muszą całkowicie zmieniać swojej diety – tak naprawdę wystarczy odrobina uwagi i niewielkie modyfikacje, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia. Przede wszystkim pacjenci nie powinni popijać leków kawą ani herbatą, co jest niestety często spotykane w pośpiechu życia codziennego. Neuroleptyki (a także inne leki) popijać należy tylko i wyłącznie czystą wodą, mineralną lub przegotowaną. Przeciętą szklanka stanowi optymalną objętość. Kawę i herbatę pacjenci mogą spokojnie wypić, ale w pewnym odstępie czasowym od zażycia leku (co zapewni odpowiednie wchłanianie substancji leczniczej). Klozapina i olanzapina stwarzają nieco

więcej problemów, ponieważ tutaj interakcja z kofeiną występuje na etapie metabolizmu. Najbezpieczniej byłoby ograniczyć spożycie kofeiny, ewentualnie również zadbać o rozdzielanie w czasie spożycia kofeiny i leku. Bardzo ważne jest wyjaśnienie pacjentowi, że pośród artykułów spożywczych codziennego użytku jest wiele źródeł kofeiny, nie tylko kawa.

Stosowanie w farmakoterapii litu wymaga szczególnej dyscypliny pacjenta, a także uwagi i kontroli ze strony lekarza ordynującego. Leczenie należy zacząć od podawania niewielkich ilości leku, a optymalną dla danej osoby dawkę ustalić na podstawie oznaczeń stężenia litu we krwi pacjenta. Dobowo zwykle jest to od 0,5 do 1,25 g, a stężenie leku we krwi nie powinno przekroczyć 1,2 mmol/L [2]. Leczeni węglanem litu bezwzględnie muszą dbać o odpowiednią podaż płynów – najlepiej czystej wody (należy unikać wysokokalorycznych napojów, które mogą

zwiększyć masę ciała) [1, 7]. Niepożądane jest nagłe odstawienie kawy czy innych produktów kofeinowych. Ich spożycie powinno być utrzymywane na względnie stałym poziomie, aby nie powodować nagłych zmian w ilości oddawanego moczu. Pacjent nie może drastycznie ograniczać użycia soli kuchennej, ponieważ dla wydalania litu ważna jest prawidłowa podaż jonów sodu [7, 8].

Poświęcenie uwagi tym aspektom zwiększa szanse powodzenia farmakoterapii, ponieważ umożliwia utrzymanie stężenia terapeutycznego leku we krwi. To zapewnia skuteczność podjętego leczenia, ustąpienie objawów choroby, przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka działań niepożądanych czy niebezpiecznych powikłań. Zatem analiza ryzyka wystąpienia interakcji oraz pewne zaangażowanie ze strony pacjenta może przynieść duże korzyści dla optymalizacji farmakoterapii schizofrenii.

BIBLIOGRAFIA

1. Kostowski W, Herman Z. *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
2. Janiec W. *Farmakodynamika*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
3. Cheeseman H J, Neal M J. Interaction of chlorpromazine with tea and coffee. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 165–169.
4. Zachwieja Z. *Leki i pożywienie – interakcje*. Wrocław: MedPharm; 2008.
5. Gilbert R M, Marshman J A, Schwieder M, Ber R. Caffeine content of beverages as consumed. *Can Med Assoc J* 1976 February 7; 114(3): 205–208.
6. Pużyński S. *Leki psychotropowe w terapii zaburzeń psychicznych*. Warszawa: Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o.; 2002.
7. Timmer R T, Sands J M. Lithium intoxication. *JASN* 1999 March 1; 10, 3: 666–674.
8. Orzechowska-Juzwenko K. *Farmakologia kliniczna*. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jakub Trnka
Akademia Medyczna we Wrocławiu
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
ul. Mikulicza-Radeckiego 4
50-345 Wrocław