

NIEPOWODZENIE LECZNICZE SPOWODOWANE INTERAKCJAMI MIĘDZY LEKAMI ANKSJOLITYCZNYMI A ŻYWNOŚCIĄ

Failure of treatment due to interactions between anxiolytics drugs and food

Jakub Trnka¹, Dominika Kwapisz¹, Joanna Rosińczuk-Tonderys²

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

Zjawisko interakcji między jednocześnie stosowanymi substancjami może znacząco zmienić skuteczność farmakoterapii. Wpływ używek na leczenie czy wzajemnie oddziaływanie między lekami jest dobrze znany, jednak interakcje między lekami a substancjami zawartymi w żywności są zbadane niedostatecznie. Wiele leków anksjolitycznych może wchodzić w niebezpieczne interakcje z popularnymi produktami, takimi jak: mleko, czosnek, kofeina, sok grejpfrutowy. W wyniku tego zmianie ulega farmakokinetyka lub farmakodynamika, co może mieć istotny wpływ na efekty podjętego leczenia.

Słowa kluczowe: leki anksjolityczne, żywność, interakcje.

SUMMARY

The phenomenon of interaction between simultaneously applied substances can substantially change the effectiveness of pharmacotherapy. While the effects of stimulants on therapy or mutual interactions between medicines are well known, the interactions between medicines and substances in foods have not received sufficient attention. Numerous anxiolytics can enter into interactions with such products as milk, garlic, caffeine, grapefruit juice. The resulting change in pharmacokinetics or pharmacodynamics can have significant influence on the effects of treatment.

Key words: anxiolytics drugs, food, interactions

WSTĘP

Leki anksjolityczne, nazywane inaczej przeciwlękowymi, pozwalają obniżyć napięcie nerwowe i lęk występujący u pacjentów. Stosowane są więc przede wszystkim w zaburzeniach, którym towarzyszy patologiczny lęk. Może mieć on charakter przewlekły i uogólniony bądź napadowy czy paniczny. Zaburzenia lękowe mogą występować samoistnie lub towarzyszyć innym schorzeniom, zarówno psychicznym, jaki i somatycznym. Anksjolityki są podawane także w zespole odstawienia, w terapii uzależnień. Wykazują również działanie przeciwdrgawkowe (diazepam, flunitrazepam i klonazepam są stosowane w epilepsji) oraz miorelaksacyjne. Ułatwiają również zasypianie, choć nie powinny być w tym celu nadużywane [1].

Farmakologicznie zdecydowana większość anksjolityków to pochodne benzodiazepiny. Jako agonści podjednostki benzodiazepinowej receptora GABA-ergicznego powodują nasilenie łączenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) z odpowiednim miejscem receptora. To powoduje otwarcie kanału chlorkowego związanego z receptorem, napływ jonów chloru do wnętrza neuronu i sedację ośrodkowego układu nerwowego. Anksjolityki są najbezpieczniejsze spośród leków psychotropowych, ponieważ ich profil i zakres działania zależy od podtypu receptora i jego umiejscowienia. Ponadto, efekt sedacyjny jest uzależniony od ilości endogennego GABA [1].

Główne działania niepożądane to senność, zmęczenie, dekoncentracja, zaburzenia pamięci, kojarzenia, uczenia się, wzrost tętna i spadek ciśnienia tętniczego krwi. Może wystąpić upośledzenie widzenia oraz koordynacji ruchowej, szczególnie groźne dla osób w podeszłym wieku (ryzyko upadku i kontuzji). Rzadziej pojawiają się objawy paradoksalne – agresja, omamy. Z odbicia niekiedy występuje bezsenność i napady lękowe. Ryzyko, szczególnie wobec obecnie częstego nadużycia anksjolityków, stanowi możliwość uzależnienia. W takim przypadku po odstawieniu leku rozwija się zespół abstynencyjny (bładość, poty, nudności i wymioty, lęk, agresja, drżenie). W związku z tym najlepiej stosować jeden lek przez maksymalnie kilka tygodni i odstawiać go, przez stopniową redukcję dawki.

Anksjolitykiem jest również buspiron, osłabiający transmisję serotonergiczną przez pobudzanie autoreceptorów 5-HT_{1A} jąder szwu pnia mózgu. Przeciwlękowo działa także hydroksyzyna [2].

Składniki wielu popularnych produktów spożywczych mogą wchodzić w interakcje z lekami przeciwlękowymi. W wyniku tego zaburzeniu ulegają niektóre etapy kinetyki leków, co prowadzi do zmiany efektów ich działania. Możliwa jest także interakcja farmakodynamiczna, pod postacią antagonizmu czynnościowego (przeciwstawność efektów).

INTERAKCJE NA ETAPIE WCHŁANIANIA

Sama tylko obecność treści pokarmowej w żołądku czy jelitach może spowolnić i zmniejszyć ilość wchłanianego leku (po podaniu doustnym). Substancja czynna później osiąga krążenie ogólne, a jej stężenie jest niższe od zamierzonego. Skuteczność leczenia spada. Interakcja ta dotyczy bromazepamu, buspironu, diazepamu, clobazamu, flunitrazepamu, midazolamu [3].

Wpływ na wchłanianie leków ma także mleko. Problem stanowią zawarte w nim białka – kazeiny. Występują pod postacią miceli i tworzą układ koloidalny. Mogą tworzyć połączenia z niektórymi lekami (bromazepamem, klonazepamem, flunitrazepamem) i powodować ich wytrącanie w przewodzie pokarmowym. W efekcie, tak jak w przypadku pierwszej interakcji, spada ilość i szybkość wchłaniania leku, a jego skuteczność może być osłabiona [4]. Pacjenci, pomimo stosowania leków, odczuwają lęk. Odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku diazepamu – lek lepiej rozpuszcza się w mleku niż w wodzie, więc wchłanianie jest lepsze. Jest to również niekorzystne, ponieważ mogą nasilić się działania niepożądane leku [5].

INTERAKCJE NA ETAPIE METABOLIZMU

Źródłem poważnych problemów może stać się popularny napój – kawa. Składniki naparu kawy nasilają syntezę enzymów wątrobowych, przeprowadzających biotransformację chlordiazepoksydu. Wzmoczony metabolizm tego leku spowoduje szybsze i intensywniejsze odczuwanie skutków jego działania. Silniejsze mogą okazać się działania niepożądane: uczucie zmęczenia, senność, spadek koncentracji, zaburzenia równowagi [6].

Zmiany w metabolizowaniu leków może spowodować spożywanie dużych ilości czosnku. Jego składniki zwiększają aktywność enzymu CYP3A4, a co z tym jest związane – leki metabolizowane przy udziale tego enzymu (midazolam) działają silniej i szybciej, ale krócej. Pacjent może odczuć wzmożone efekty niepo-

žadane, ale finalnie skuteczność leczenia ulegnie obniżeniu [7].

Najbardziej znana interakcja z produktem spożywczym – dotycząca soku grejpfrutowego i grejpfrutów – nie ominęła również leków przeciwlękowych. Flawonoidy, furanokumaryny i seskwiterpeny zawarte w tych owocach blokują czynność enzymów cytochromu P450, szczególnie enzymu CYP3A4. Odpowiada on za biotransformację buspironu i licznych pochodnych benzodiazepiny. Osłabienie metabolizowania tych leków w wątrobie i enterocytach przewodu pokarmowego powoduje znaczny wzrost stężenia leków w krwi, nawet do osiągnięcia wartości toksycznych, co stanowi poważne zagrożenie dla pacjenta [3, 8].

ANTAGONIZM FUNKCYJALNY

Interakcja leku z żywnością może przybierać charakter antagonizmu, tzn. działanie substancji farmakologicznej i produktu spożywczego może być przeciwstawne [1]. Taka sytuacja występuje przy jednoczesnym stosowaniu diazepam i spożywaniu dużych ilości kofeiny. Efektem działania diazepam jest sedacja, uspokojenie pacjenta, senność [1]. Kofeina przynosi odmienny skutek: blokując receptory adenylozynowe ośrodkowego układu nerwowego, powoduje pobudzenie. Oddziałuje na ośrodek oddechowy i naczynioruchowy rdzenia przedłużonego, przyspieszając i pogłębiając oddech oraz wzmagając akcję serca [9]. Po spożyciu kofeiny może wystąpić bezsenność i niepokój. Takie objawy zmniejszają efekt terapeutyczny wywołany przez diazepam, a nawet mogą budzić niepokój o nieskuteczność podjętego leczenia [10].

Tabela 1. Interakcje między lekami anksjolitycznymi a żywnością

Substancja czynna	Produkt spożywczy	Interakcja	Możliwe objawy	Zalecenia dla pacjenta
Bromazepam Buspiron Diazepam Klobazam Flunitrazepam Midazolam	każdy posiłek	spadek wchłaniania	niska skuteczność leczenia	przyjmować lek w odstępie czasowym po spożytym posiłku
Bromazepam Clonazepam Flunitrazepam	mleko (kazeiny)	spadek wchłaniania	niska skuteczność leczenia	nie przyjmować łącznie leku i mleka
Diazepam	mleko (kazeiny)	wzrost wchłaniania	nasilone objawy niepożądane	nie przyjmować łącznie leku i mleka
Midazolam	czosnek	nasilony metabolizm	niska skuteczność leczenia	nie nadużywać czosnku
Alprazolam Buspiron Diazepam Lorazepam Brotizolam Flunitrazepam Midazolam Triazolam Zopiclon	sok grejpfrutowy, grejpfruty	zablokowanie metabolizmu	nasilone objawy niepożądane, efekt toksyczny	ograniczyć spożycie soku grejpfrutowego i grejpfrutów, nie popijać leku sokiem
Chlordiazepoksyd	kawa	nasilony metabolizm	efekt działania leku szybki i silny, ale zbyt krótki	ograniczyć spożycie kawy

Diazepam	kofeina	działanie przeciwstawne	niska skuteczność leczenia, ograniczenie działań niepożądanych leku	ograniczyć spożycie kofeiny (ze wszelkich źródeł)
----------	---------	-------------------------	---	---

WNIOSKI

W grupie leków anksjolitycznych możliwe są niebezpieczne interakcje z żywnością. Najczęściej dotyczą one kinetyki leku i pojawiają się na etapie wchłaniania lub metabolizmu. Mogą to być jednak także interakcje farmakodynamiczne, polegające na przeciwstawnym działaniu substancji czynnej i tej pochodzącej z żywności [1]. Skutkiem interakcji może być obniżenie skuteczności działania leku, jak w przypadku upośledzenia wchłaniania, nasilenia metabolizmu czy antagonizmu. Pacjent, pomimo stosowania leków, odczuwa lęk, a to może budzić dodatkowe obawy i brak zaufania do lekarza czy podjętej terapii. W przypadku nasilenia wchłaniania lub zablokowania metabolizmu stężenie leku jest wyższe od zamierzonego, a nawet może osiągać wartości niebezpieczne. Działanie leku jest silniejsze, wzmożone są objawy niepożądane, takie jak: zmęczenie, senność, niezdolność ruchowa, zaburzenia pamięci i koncentracji. Dla skuteczności farmakoterapii niezbędne jest utrzymywanie terapeutycznego stężenia leku w krwi. Ponieważ składniki żywności mogą mieć na to wpływ, pacjenci powinni stosować się do pewnych zaleceń i ograniczeń. Aby nie upośledzić wchłaniania leków, niektóre pochodne benzodiazepiny (bromazepam, diazepam, klobazam, flunitrazepam, midazolam) oraz buspiron powinni przyjmować w odstępie czasowym po spożytym posiłku [3]. Dla prawidłowego wchłaniania potrzebne jest popijanie leków, jednak najkorzystniej jest używać do tego szklanki czystej wody. Na pewno należy unikać popijania leków mlekiem, gdyż zmienna ono wchłanianie substancji czynnych [4, 5].

Bardzo nieodpowiedni do popicia leku jest również sok grejpfrutowy. Ze względu na długotrwałe zaburzenie czynności enzymów wątrobowych przez składniki soku (pewne ograniczenie biotransformacji występuje nawet w 24 godziny po spożyciu) pacjenci przyjmujący anksjolityki powinni go wyeliminować ze swojej diety [3, 8].

Wysokie spożycie kawy może upośledzić metabolizm chlordiazepoksydu, a zawarta w niej kofeina osłabić skuteczność leczenia przeciwlękowego [6]. W związku z tym korzystne jest ograniczenie spożycia kawy i innych produktów kofeinowych, jak: napoje energetyzujące, liczne odmiany herbaty, niektóre napoje gazowane (dla kontroli spożycia kofeiny warto sprawdzać na etykiecie jej zawartość w produkcie). Interakcja midazolamu z czosnkiem mogłaby mieć miejsce przy bardzo wysokim spożyciu tego warzywa, dlatego pacjenci nie powinni go nadużywać w kulinariach czy dla celów zdrowotnych [7].

Racjonalna ocena możliwości wystąpienia interakcji leku anksjolitycznego z żywnością oraz wprowadzenie pewnych ograniczeń do diety pacjenta pozwalają na zoptymalizowanie leczenia. Zmniejsza ono także ryzyko nieskuteczności leczenia, wystąpienia działań niepożądanych czy niebezpiecznych dolegliwości. Poświęcenie temu niedocenianemu zjawisku nieco więcej uwagi może ułatwić prawidłowe leczenie oraz podwyższyć komfort i bezpieczeństwo pacjenta, co stanowi niewątpliwą korzyść dla niego – leczonego, jak i dla leczących.

BIBLIOGRAFIA

- Janiec W. *Farmakodynamika*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
- Pużyński S. *Leki psychotropowe w terapii zaburzeń psychicznych*. Warszawa: Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o.; 2002.
- Zachwieja Z. *Leki i pożywienie – interakcje*. Wrocław: MedPharm; 2008.
- Stebler T, Guentert TW. Binding of drugs in milk: the role of casein in milk protein binding. *Pharm Res* 1990; 7(6): 633–637.
- Machera PE, Koupparis MA, Antimisaris SG. Drug binding and solubility in milk. *Pharm Res* 1990; 7(5): 537–541.
- Downing RW, Ricketts K. Coffee consumption, cigarette smoking and reporting of drowsiness in anxious patients treated with benzodiazepines or placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 64(5): 398–408.

7. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72(3): 276–287.
 8. Graedon J, Graedon T. *Niebezpieczne interakcje leków – poradnik*. Warszawa: Wydawnictwo Anta; 1998.
 9. Kostowski W, Herman Z. *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
 10. Mattila MJ, Nuotto E. Caffeine and theophylline counteract diazepam effects in man. *Med Biol* 1983; 61(6): 337–343.
-

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jakub Trnka
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
Akademia Medyczna we Wrocławiu
ul. Mikulicza-Radeckiego 4
50-345 Wrocław
Tel.: 71 784-14-60

Praca wpłynęła do Redakcji: 05.03.2012 r.

Po recenzji: 28.03.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 09.06.2012 r.