

Interakcje między lekami hipotensyjnymi i żywnością

Interactions between antihypertensive drugs and food

Summary

The purpose of antihypertensive drugs oral administration is achievement their maximum concentration in the blood. The good bioavailability is important to obtain the therapeutic effects suitable for the dose. The drug interaction with food is one of the factors which impede the realization of this objective. Interactions between food and drugs may have a significant impact on the success of drug therapy and the side effects of many drugs. The problem of food-drug interactions is discussed for several years, but it wasn't sufficiently exposed and known to both physicians and pharmacists, because it still lacks broad research in this field.

key words: antihypertensive drugs, food and beverages, hypertension

Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 3, pages 201–209.

ponieważ zarówno żywność może zmieniać wchłanianie, dystrybucję, metabolizm oraz wydalanie leku, jak i lek może wpływać na los poszczególnych składników odżywczych diety w organizmie. Interakcje między żywnością i lekami mogą mieć znaczący wpływ na powodzenie terapii lekowej i na skutki uboczne wielu leków. Nie zawsze są one szkodliwe dla samej terapii, a w niektórych przypadkach mogą być nawet wykorzystane dla poprawy absorpcji leku lub minimalizowania jego działań ubocznych. Oddziaływanie lek-pożywienie może przebiegać na różnych poziomach (tab. I). Najbardziej poznanym typem interakcji jest wpływ żywności na wchłanianie substancji leczniczych. W wielu badaniach ocenia się, jakie warunki są najbardziej korzystne dla prawidłowego wchłaniania danego leku.

Wstęp

Celem terapeutycznym podawania doustnych leków hipotensyjnych jest osiągnięcie przez nie maksymalnego stężenia we krwi. Dzięki dobrej biodostępności uzyskuje się wtedy odpowiedni dla dawki efekt leczniczy. Spośród wielu czynników, które stoją na przeszkodzie w realizacji tego celu wymienia się interakcję leku z żywnością. W definicji interakcji leku z żywnością podkreśla się jej dwukierunkowość,

Wpływ pokarmu na biodostępność wybranych leków hipotensyjnych

Inhibitory konwertazy angiotensyny

U chorych z nadciśnieniem tętniczym jednoczesne podawanie **benazeprilu** z pokarmem nieznacznie opóźnia jego absorpcję, ale nie ma wpływu na jego ostateczną biodostępność [1]. Innym lekiem z tej grupy jest **chinapril** — pokarm nie wpływa istotnie na jego biodostępność, jednak posiłek wysokotłuszczowy może ją obniżyć o około 25–30% [2, 3]. Ferry i wsp. [2] przebadali 12 zdrowych ochotników, oceniając wpływ pożywienia na farmakokinetykę chinaprilu i jego aktywnego metabolitu — chinaprilatu. Autorzy wykazali, że pokarm nie zmieniał istotnie parametrów farmakokinetycznych tego leku. Można go zażywać niezależnie od posiłków. W przeprowadzonych badaniach standardowe śniadanie po

Adres do korespondencji: lek. Lucyna Woźnicka-Leśkiewicz
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (61) 854–91–82, faks: (61) 854–90–86

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

Tabela I. Skutki działania żywności na wybrane leki hipotensyjne**Table I.** The effects of food on selected antihypertensive drugs

Lek	Skutki działania żywności	Uwaga
Amlodipina	Sok grejpfrutowy nieznacznie hamuje jej metabolizm	*
Atenolol	Zmniejsza jego absorpcję	N
Kaptopril	Zmniejsza jego absorpcję	C
Karwedilol	Spowalnia jego wchłanianie	N
Chlorotiazyd	Zwiększa jego wchłanianie	C
Klonidina	Zmniejszenie jej skutków ubocznych	N
Diltiazem	Zwiększa jego wchłanianie	C
Enalapril	Zwiększa jego biodostępność z tłuszczami i sokiem grejpfrutowym	C
Felodipina	Jej biodostępność znacznie zwiększa się w połączeniu z sokiem z grejfruta i posiłkami tłuszczowymi	*
Furosemid	Zmniejsza jego absorpcję	C
Hydrochlorotiazyd	Zmniejszenie jego poziomów szczytowych i AUC	C
Labetalol	Zwiększa jego wchłanianie	C
Losartan	Opóźnia jego absorpcję, AUC nieco się zmniejsza	N
Metoprolol	Zwiększa jego wchłanianie	C
Nikardipina	Zmniejsza jej absorpcję	E
Nifedipina	Zmniejsza jej szybkość wchłaniania, zmniejsza skutki uboczne; sok grejpfrutowy zwiększa AUC	C*
Nifedipina SR	W zależności od producenta: • opóźnia absorpcję • ma minimalny wpływ	*E *C
	Sok grejpfrutowy zwiększa jej AUC	*
Nitrendipina	Sok grejpfrutowy znacznie zwiększa jej biodostępność	*
Propranolol	Spowalnia, ale zwiększa zakres szybkości jego wchłaniania; zmniejszenie skuteczności przez alkohol	F *
Chinapril	Opóźnia jego absorpcję	N
Spironolakton	Zwiększa jego wchłanianie, zmniejsza skutki uboczne	*

*Środki ostrożności, jak w kolumnie skutki żywności; N — nie wymaga szczególnych działań, ale zgodność może być zalecana; C — zażywać z jedzeniem lub bez, ale zawsze tak samo; E — przyjmować na pusty żołądek; F — zażywać z jedzeniem

podaniu **cilazaprilu** nieznacznie opóźniło zahamowanie konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), ale nie wpływało na stopień oraz czas trwania inhibicji ACE. Massarella i wsp. [4] przebadali 16 zdrowych ochotników, którym podawali jednorazową dawkę cilazaprilu na czczo z wodą lub po standardowym śniadaniu. Zaobserwowano, że po zażyciu leku po jedzeniu jego biodostępność obniżała się o 14%, C_{max} malało o 30%, a t_{max} wydłużał się o około godzinę. Nie miało to jednak wpływu na stopień i czas trwania zahamowania ACE. W związku z tym lek ten można zażywać niezależnie od jedzenia. Podobnie w przypadku **enalaprilu** — pokarm nie zmienia jego biodostępności. Wydalanie enalaprilu i enalaprilatu zachodzi przede wszystkim przez nerki. Swanson i wsp. [5] podawali 12 zdrowym ochotnikom 40 mg enalaprilu łącznie ze standardowym śniadaniem lub na czczo. Posiłek minimalnie

obniżał C_{max} , lecz nie wpływał znacząco na wartość „pola pod krzywą” (AUC, *area under curve*) enalaprilatu w osoczu. Lek można zażywać niezależnie od posiłków, jednak podawanie enalaprilu z pożywieniem pozwala uniknąć drażniącego działania na żołądek [5]. Muller i wsp. [6] podawali 18 pacjentom z nadciśnieniem tętniczym jednorazowo **kaptopril** (25 mg) godzinę przed lub łącznie ze śniadaniem i wykazali, że spożycie śniadania nie wpływało na efekt hipotensyjny tego leku. Obecnie uważa się, że można go zażywać niezależnie od posiłków. Mojavieran i wsp. [7] oceniali wpływ pożywienia na wchłanianie **lisinoprilu** z tabletek 20 mg u 18 zdrowych mężczyzn. Lek przyjmowano albo na czczo albo wkrótce po spożyciu bogatotłuszczowego śniadania wraz z 350 ml wody (na czczo) i 500 ml wody (z pożywieniem). Parametry farmakokinetyczne lisinoprilu były podobne po przyjęciu leku na czczo,

jak i z pożywieniem. Średni odzysk lisinoprilu z moczu wyniósł 27% dawki po podaniu leku na czczo, 26% dawki po podaniu z pokarmem. Lek zatem można zażywać niezależnie od jedzenia. Bogatotłuszczowe, standardowe śniadanie nie zmienia absorpcji i biodostępności lisinoprilu. Standardowe śniadanie nie wpływa również na biodostępność **perindoprilu**, natomiast zmniejsza jego przejście do aktywnego metabolitu — perindoprilatu. Lecocq i wsp. [8] oceniali wpływ pożywienia na parametry farmakokinetyczne tego leku i jego metabolitów: 12 zdrowych mężczyzn zażywało lek, popijając szklanką wody na czczo albo w czasie standardowego śniadania. Pokarm nie zmienił w sposób istotny biodostępności (AUC) perindoprilu, natomiast istotnie obniżał AUC perindoprilatu. Nerkowe wydalanie perindoprilatu było niższe o 19% w przypadku zażywania leku z posiłkiem. Osoczowe stężenie zarówno perindoprilu, jak i jego aktywnego metabolitu w przypadku zażywania leku po posiłku było znamienne niższe. Zahamowanie ACE było istotnie niższe w przypadku podawania perindoprilu z posiłkiem w porównaniu z podaniem leku na czczo. Z kolei czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego efektu nie różnił się istotnie, zarówno po podaniu leku z posiłkiem, jak i na czczo.

Leki blokujące receptor angiotensyny

Udowodniono brak wpływu wysokotłuszczowego śniadania na biodostępność **eprosartanu**. Tenero i wsp. [9] podawali 18 zdrowym mężczyznom 300 mg tego leku na czczo lub po wysokotłuszczowym śniadaniu. Śniadanie spowodowało obniżenie C_{max} o 25% oraz wydłużenie t_{max} , jednak nie miało wpływu na wielkość absorpcji leku. Eprosartan można więc zażywać niezależnie od posiłków. W przypadku **irbesartanu** wysokotłuszczowe śniadanie nie ma znaczącego wpływu na jego biodostępność. Vachharajani i wsp. [10] przebadali 16 zdrowych mężczyzn, którzy otrzymywali 300 mg irbesartanu na czczo lub zaraz po wysokotłuszczowym śniadaniu. Autorzy stwierdzili brak istotnych różnic w C_{max} , t_{max} i AUC leku zażywanego na czczo i po posiłku. Reasumując, irbesartan może być podawany niezależnie od posiłków. Riddell [11] podawał 18 zdrowym ochotnikom 8 mg **kandesartanu** na czczo lub 30 minut po wysokotłuszczowym śniadaniu. Autor nie stwierdził istotnej różnicy w biodostępności leku w trakcie tego badania, zatem można go zażywać niezależnie od posiłków.

Leki beta-adrenolityczne

Pokarm nie zmienia biodostępności **karwedilolu** — Louis i wsp. [12] przebadali 8 mężczyzn, którym

podawali ten lek na czczo lub z posiłkiem. Pokarm nie wpływał ani na biodostępność, ani na kinetykę transportu karwedilolu. Lek należy zażywać podczas posiłków, aby zmniejszyć szybkość jego wchłaniania i ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego [13]. Daneshmed i Roberts [14] podawali 6 zdrowym ochotnikom **labetalol** na czczo i z posiłkiem. Wykazali, że pożywienie zwiększyło jego biodostępność o 38%, poprzez obniżenie efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Sugeruje się, że jest to spowodowane chwilową zmianą w wątrobowym przepływie krwi. Lek należy zażywać z posiłkiem. Melander [15] przebadał 8 zdrowych ochotników, którym podawał **metoprolol** na czczo lub bezpośrednio po standardowym śniadaniu. Autor stwierdził wzrost AUC u 2 osób, obniżenie AUC u 1, natomiast u pozostałych śniadanie tylko w niewielkim stopniu zwiększało wchłanianie leku. Wpływ żywności na metoprolol o kontrolowanym uwalnianiu (bursztynian metoprololu) badali Wikstrand i wsp. [16, 17]. Stwierdzili oni, że w przeciwieństwie do tabletek o szybkim uwalnianiu (winian metoprololu), tę postać leku można przyjmować niezależnie od pokarmu. Szybkość uwalniania bursztynianu metoprololu w ciągu 20 godzin była stała. Również według Stockleya [18] pokarm nie wpływa na efekt kliniczny metoprololu. Bursztynian metoprololu można zażywać niezależnie od posiłków. Winian metoprololu należy przyjmować z posiłkiem lub zaraz po jedzeniu, aby uniknąć dużych wahań stężenia leku w krwi. Standardowe śniadanie zwiększa biodostępność **propranololu** z tabletek o szybkim uwalnianiu [19, 20], natomiast nie wpływa na biodostępność leku w postaci o modyfikowanym uwalnianiu [21]. Pożywienie spowalnia metabolizm wątrobowy tego leku z tabletek o szybkim uwalnianiu, gdyż systemy enzymatyczne żołądkowo-jelitowe i wątrobowe ulegają wysyceniu zarówno przez lek, jak i składniki pokarmowe [22, 23]. Liedholm i wsp. [21] przebadali 11 zdrowych ochotniczek, którym podawali propranolol o szybkim uwalnianiu (80 mg) na czczo lub z posiłkiem. Wykazali wzrost C_{max} i AUC, natomiast pożywienie nie wpływało na parametry farmakokinetyczne propranololu w postaci o opóźnionym uwalnianiu. Może być on zażywany z posiłkiem lub bez, ale zawsze w jednakowy sposób i o stałej porze. Tabletki o opóźnionym uwalnianiu można przyjmować niezależnie od posiłku.

Antagoniści wapnia

Podawanie **nifedipiny** w kapsułkach lub tabletkach z posiłkiem zmniejsza jej początkowe stężenie w osoczu, a tym samym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, przy zachowanej biodostępności

i pożądanym efekcie klinicznym [24–26]. W badaniach Ueno i wsp. [27] nie stwierdzono wpływu pokarmu na biodostępność nifedipiny i jej działanie hipotensyjne. Schug i wsp. [28] analizowali wpływ wysokotłuszczowego śniadania na parametry farmakokinetyczne tego leku podawanego 24 ochotnikom w dawce 60 mg. Stwierdzono, że pożywienie zmieniło istotnie jego AUC. Natomiast pokarm nie wpływa znacząco na biodostępność nifedipiny o zmodyfikowanym uwalnianiu lub preparatów o kontrolowanym uwalnianiu [29, 30]. Lobo i wsp. [31] przebadali 8 zdrowych ochotników, którzy podczas 3 pobytów w szpitalu zażywali na czczo po 20 mg **nitrendipiny** z 100 ml wody. Podczas czwartego pobytu badani bezpośrednio po zażyciu leku zjadali standardowe śniadanie. Autorzy stwierdzili, że wpływ pożywienia na biodostępność leku był nieistotny. Standardowe śniadanie nie wpływało na biodostępność nitrendipiny. Udowodniono, że pokarm opóźnia wchłanianie **diltiazemu** z preparatów o szybkim uwalnianiu, lecz nie wpływa na biodostępność leku. Wpływ pożywienia na preparaty o przedłużonym uwalnianiu jest zróżnicowany [32]. Preparaty konwencjonalne diltiazemu należy zażywać z pokarmem, aby zapobiec nazbyt gwałtownemu obniżeniu ciśnienia tętniczego. Preparaty o przedłużonym uwalnianiu można zażywać z pokarmem. Hoon i wsp. [33] przebadali 9 mężczyzn, którym podawano **werapamil** w dawce 240 mg jednorazowo na czczo lub po standardowym śniadaniu. Autorzy wykazali, że pokarm nie wpływał istotnie na biodostępność tego leku. Jednakże śniadanie spowodowało znamienne obniżenie C_{max} oraz wydłużenie t_{max} . Werapamil należy zażywać razem z posiłkiem. Nie wpływa to na jego biodostępność, a zabezpiecza przed nadmiernym wzrostem stężenia leku we krwi, co mogłoby wyzwolić niebezpieczne skutki niepożądane w postaci działania proarytmicznego ze zwiększeniem odstępu PR.

Diuretyki

Beer mann i Midskov [34] oceniali wpływ standardowego śniadania na absorpcję **furosemidu** (40 mg) u zdrowych ochotników. Pokarm obniżał C_{max} o 55% i AUC o 30%. McCrindle i wsp. [35] podawali 8 zdrowym mężczyznom furosemid doustnie i na czczo oraz z pożywieniem. Autorzy stwierdzili, że pokarm obniżał jego biodostępność o 32%. Dobowy odzysk furosemidu z moczu po podaniu doustnym wynosił 71%, po doustnym na czczo 45,5% oraz z pożywieniem 29,6%. Pokarm znacząco obniża jego parametry farmakokinetyczne, a w mniejszym stopniu wpływa na diurezę. Biodostępność furosemidu jest zmniejszona podczas posiłku od 16 do 45% [36].

Caruso i wsp. [37] podawali pacjentom tabletki **indapamid** w dawce 2,5 mg i 5 mg. Badacze wykazali, że ani pożywienie, ani leki z grupy *antacida* nie obniżały jego biodostępności. Natomiast Schiavi i wsp. [38] podawali 12 osobom tabletki indapamidu IR (*immediate release*, o szybkim uwalnianiu) oraz SR (*slow release*, o stopniowym uwalnianiu) na czczo lub wraz ze śniadaniem. Stwierdzili oni, że posiłek nie wpływa na AUC leku w obu postaciach farmaceutycznych. Indapamid można zażywać z posiłkiem lub bez niego; jeśli lek drażni śluzówkę żołądka, należy go zażywać z mlekiem lub z posiłkiem. Pokarm nie wpływa na wchłanianie tego leku. Overdieck i Mercus [39] przebadali u 9 osób wpływ pożywienia na biodostępność jednorazowo podanego **spironolaktonu** i jego metabolitów. Przyjmowali oni badany lek w dawce 2 razy po 100 mg na czczo albo wkrótce po standardowym śniadaniu. Spożywanie płynów było dozwolone po 2 godzinach od momentu zażycia leku. Badacze stwierdzili, że AUC, zarówno spironolaktonu, jak i jego aktywnych metabolitów, było znacząco wyższe, kiedy lek zażywano tuż po posiłku. W innym badaniu wykazano natomiast, że przy długotrwałym podawaniu leku pożywienie nie wpływa na jego stężenie, ciśnienie tętnicze oraz tętno. Kiedy leki moczopędne oszczędzające potas stosowane są przy wysokim spożyciu bogatych w potas środków spożywczych, takich jak banany czy szpinak, może to prowadzić do hiperkaliemii [40]. W jednym z przeprowadzonych badań oceniano także wpływ homogenatu czosnku (GH, *garlic homogenate*) na farmakokinetykę **hydrochlorotiazidu** (HCTZ) u szczurów. Interakcje farmakodynamiczne oceniano biorąc pod uwagę działanie moczopędne, EKG i zmiany ciśnienia tętniczego. Hydrochlorotiazyd był podawany doustnie w dawce 10 mg/kg, zaś GH podawano doustnie w 3 różnych dawkach. Podawanie HCTZ wraz z GH znacząco zmniejszyło czas trwania zespołów QRS, odstęp PR, długość odcinków QT, skurczowe ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, stężenie potasu w surowicy oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy. Moczopędne działanie HCTZ było znacząco zwiększone w obecności GH. Badania farmakokinetyczne wskazują, że GH zwiększa biodostępność i czas półtrwania, a także spadek tempa usuwania i eliminowania HCTZ po jego podaniu doustnym. Stwierdzono, że ostrożne dodanie czosnku w umiarkowanych ilościach może spowodować korzystny efekt w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Może być to ważne w zmniejszaniu dawki HCTZ koniecznej do osiągnięcia efektu terapeutycznego, przy zminimalizowaniu niekorzystnych efektów jego zażywania [41].

Inne leki hipotensyjne

Dingemans i wsp. [42] podawali **bosentan**, antagonistę receptora endotelinowego 6, zdrowym mężczyznom w formie tabletek w dawce 125 mg z pożywieniem lub bez. Pokarm spowodował wzrost AUC jedynie o 10%, a C_{max} o 20%. Lek można zażywać z jedzeniem lub bez. Pokarm nie wpływa istotnie na biodostępność tego leku. Clancy i wsp. [43] przebadali 8 ochotników, którym przez 2 dni podawano **fenoldopam** — antagonistę receptorów dopaminergicznych w dawce 100 mg na czczo lub zaraz po standardowym śniadaniu. Autorzy wykazali, że posiłek obniżył w sposób istotny AUC i C_{max} tego leku. Blanchett i wsp. [44] podawali 18 pacjentom z zastoinową niewydolnością serca fenoldopam (100 mg) na czczo oraz po posiłku i wykazali, że pokarm obniżył jego AUC. Podanie fenoldopamu z pożywieniem znacząco zmniejsza stężenie leku w osoczu oraz opóźnia jego absorpcję. W związku z tym lek ten należy zażywać na czczo. Theodor i wsp. [45] przebadali 18 zdrowych mężczyzn, którym podawano **moksonidynę**, antagonistę receptorów imidazolowych w postaci powlekanych tabletek 0,2 mg z 200 ml wody na czczo lub wraz ze standardowym śniadaniem. Śniadanie nieznacznie obniżyło AUC i C_{max} oraz nieco wydłużyło t_{max} , ale różnice nie były statystycznie istotne. Lek można przyjmować niezależnie od posiłku. Pożywienie nie ma wpływu na biodostępność moksonidyny.

Wpływ napojów na biodostępność wybranych leków hipotensyjnych

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Do badań Lee i wsp. z **ramipriem** [46] przystąpiło 23 zdrowych mężczyzn. Każdy z badanych przyjmował kapsułkę wraz z 120 ml wody albo zawartość kapsułki wsypaną do 120 ml wody lub soku, bądź przecieru jabłkowego. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w efekcie hipotensyjnym po przyjęciu ramiprilu zarówno w nienaruszonej kapsułce, jak i po jej otwarciu z wyżej wymienionymi płynami.

Leki blokujące receptor angiotensyny

Dowiedziano, że sok grejpfrutowy może zmniejszyć szybkość działania **losartanu**, poprzez zmniejszenie jego absorpcji. Mimo iż działanie soku grejpfrutowego polega na hamowaniu enzymów cytochromu CYP3A4 — co zwiększa absorpcję leków, w ostatnich badaniach wykazano, że aktywuje on również pompę glikoproteiny-P, w wyniku czego cząsteczki leku nie ulegają absorpcji w jelicie. Picie soku grejpfrutowego podczas stosowania losartanu zmniejsza zatem skuteczność tego leku [47].

Leki beta-adrenolityczne

Nie należy popijać **acebutololu** sokiem grejpfrutowym. Lilja i wsp. [48] przebadali 10 zdrowych mężczyzn, którym podawali 200 ml soku grejpfrutowego lub wody 3 razy dziennie przez 3 dni i 2 razy dziennie w czwartym dniu. Trzeciego dnia każdy badany otrzymywał 400 mg acebutololu z sokiem grejpfrutowym lub z wodą. Autorzy wykazali, że sok grejpfrutowy nieznacznie obniżał AUC i C_{max} leku. Okres półtrwania acebutololu został wydłużony. Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia i ilość metabolitów leku wydzielana do moczu (AE, *albumin excretion*) pozostały niezmienione. W przypadku diacetololu (metabolit acebutololu) C_{max} , AUC i AE były zmniejszone odpowiednio o 24%, 18%, i 20% przy spożyciu soku grejpfrutowego. Można zatem wnioskować, że sok grejpfrutowy spowodował niewielki spadek stężenia acebutololu i diacetololu zakłócając jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym. Interakcja ta nie ma znaczenia klinicznego u większości pacjentów. Stwierdzono także, że wchłanianie jelitowe **celiprololu** jest hamowane, gdy przyjmuje się go wraz z sokiem pomarańczowym. Sugeruje się, że odpowiedzialne za to są składniki soków cytrusowych. Lek ten został wprowadzony do dwunastnicy szczurów wraz z sokiem pomarańczowym lub takim samym stężeniem hesperidyny jak w soku. Spowodowało to znaczny spadek AUC w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki te wskazują, że hesperidyna jest odpowiedzialna za zmniejszenie wchłaniania celiprololu oraz że sok pomarańczowy przyjmowany wraz z celiprololem ma hamujący wpływ na wchłanianie tego leku [49].

Antagoniści wapnia

Josefsson i wsp. [50] badali wpływ soku grejpfrutowego na farmakokinetykę **amlodipiny** u 12 mężczyzn. Pod wpływem tego soku doszło do istotnego wzrostu AUC i C_{max} leku. Zmiany te nie miały jednak wpływu na ciśnienie tętnicze i rytm serca. Wzrost biodostępności tego leku, podobnie jak innych antagonistów wapnia, może wynikać z obecności w soku flawonoidów, które mają zdolność do hamowania cytochromu P-450 w ścianie jelita, powodując zmniejszenie metabolizmu leku i wzrostu jego stężenia we krwi [51]. Nie zaleca się popijania amlodipiny sokiem grejpfrutowym. W 1989 roku stwierdzono, że jednoczesne podawanie **felodipiny** z sokiem grejpfrutowym znacznie zmniejszyło klirens tego leku. Ta interakcja znacząco zwiększyła stężenie leku, a przez to wzmocniła efekty jej działania [52]. Wykazano, że owoce cytrusowe, takie jak sok pomarańczowy nie mają podobnych właściwości jak sok grejpfrutowy, co sugeruje, że sok ten zawiera konkretne substancje, które odpowiadają za tę inhi-

bię [53]. Wśród nich wymienia się związki flawonoidowe: naringenina, naringin, kwercetyna i kempferol oraz związki nieflawonoidowe. Naringin nadaje mu jego charakterystyczny aromat i ostry smak. Nie występuje on w innych owocach cytrusowych ani ich sokach. Jedna szklanka soku grejpfrutowego ponad dwukrotnie zwiększa standardową biodostępność felodipiny [54], w związku z tym jej uwalnianie jest przedłużone, choć ze znaczną zmiennością osobniczą. W wielu badaniach wykazano obniżenie ciśnienia tętniczego, wzrost częstości akcji serca, wzrost i rozszerzenie naczyń w wyniku podawania felodipiny wraz z sokiem grejpfrutowym [55]. W badaniach Dressera i wsp. [56] wykazano, że u osób starszych interakcja farmakokinetyczna felodipiny z sokiem grejpfrutowym trwa dłużej niż u osób młodych. Stwierdzono nasilenie działania hipotensyjnego leku. Celem badań Fuhr i wsp. [57] było ustalenie wpływu soku grejpfrutowego na parametry farmakokinetyczne **nimodipiny** i jej metabolitów. Przebadano 8 mężczyzn, którym podawano lek rano w pojedynczej dawce 30 mg z 250 ml wody lub soku grejpfrutowego. Sok spowodował wzrost średniej biodostępności nimodipiny o 51%. Nie zaobserwowano znaczących zmian w wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego przy obu sposobach podawania nimodipiny. Stwierdzono wzrost częstości akcji serca w ciągu pierwszych 8 godzin po podaniu leku z sokiem grejpfrutowym. Jednak w 24-godzinnym okresie obserwacji różnice te okazały się nieistotne statystycznie. Należy unikać jednoczesnego spożywania soku grejpfrutowego i nimodipiny. Soons i wsp. [58] wykazali, że sok grejpfrutowy podwyższał AUC **nitrendipiny**. Przy zażywaniu tego leku należy unikać picia soku grejpfrutowego. Może on zwiększyć biodostępność nitrendipiny i przez to doprowadzić do niedociśnienia tętniczego oraz niedokrwienia mięśnia sercowego. Christensen i wsp. przebadali 10 zdrowych mężczyzn, którym podawano **diltiazem** w dawce 120 mg w formie tabletek konwencjonalnych, czyli o szybkim uwalnianiu, z 250 ml wody lub soku grejpfrutowego. Wykazali oni, że pojedyncze podanie soku spowodowało niewielki, lecz istotny statystycznie wzrost biodostępności leku. Sok grejpfrutowy nie wpływał istotnie na wyniki farmakodynamiczne diltiazemu, ciśnienie tętnicze i liczbę uderzeń serca na minutę [59]. W innym badaniu grupa 12 mężczyzn otrzymała doustnie pojedynczą dawkę diltiazemu w postaci kapsułki o przedłużonym uwalnianiu w trzech różnych sytuacjach: z 200 ml wody, z 200 ml soku z winogron i z 200 ml soku pomarańczowego w kolejności losowej. Pomiędzy każdym okresem badania zachowano 7-dniowy odstępek. Nie zaobserwowano

istotnych zmian w częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego. Średni t_{max} był identyczny we wszystkich trzech przypadkach. Badanie zatem pokazało brak interakcji diltiazemu z sokiem z winogron lub sokiem pomarańczowym [60]. Zaidenstein i wsp. [61] przebadali 10 pacjentów z nadciśnieniem, leczonych długotrwale **werapamilem**. Pacjentom podawano jednorazowo lek z 200 ml soku grejpfrutowego (lub wody w grupie kontrolnej) godzinę przed śniadaniem lub podczas tego posiłku. Autorzy stwierdzili, że jednorazowe podanie szklanki soku grejpfrutowego z krótkodziałającym werapamilem nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę tego leku. Fuhr i wsp. [62] przebadali 24 zdrowych ochotników. Podawano im werapamil o przedłużonym uwalnianiu co 12 godzin przez 7 dni. Po 4 dniach zażywania leku, w dniach 5–7 pacjenci wypijali litr soku grejpfrutowego lub wody. Sok powodował wydłużenie odstępu PR. Wartości te były na granicy istotności statystycznej. Powinno się unikać picia tego soku przy leczeniu werapamilem. Powoduje on wzrost stężenia wielu leków we krwi. Mechanizm tego zjawiska polega na hamowaniu aktywności jelitowego cytochromu P-450, który jest odpowiedzialny za metabolizm pierwszego przejścia wielu leków. Sok grejpfrutowy hamuje również aktywność P-glikoproteiny odpowiedzialnej za transport wielu leków.

Inne leki hipotensyjne

W jednym z randomizowanych badań 11 zdrowych ochotników piło 200 ml soku grejpfrutowego lub wody 3 razy dziennie przez 5 dni. W trzecim spożyli dodatkowo jedną dawkę (150 mg) inhibitora reniny — **aliskirenu**. Sok grejpfrutowy obniżał stężenie aliskirenu w osoczu o 81%, AUC zmniejszała się o 61%, a okres półtrwania wahał się od 26,1 do 23,6 godziny. Dlatego najlepiej unikać jednoczesnego stosowania soku grejpfrutowego oraz aliskirenu [63].

Podsumowanie

Interakcje między żywnością i lekami hipotensyjnymi mogą nieodwracalnie zmniejszyć lub zwiększyć działanie leku. Większość istotnych klinicznie interakcji jest spowodowana poprzez zmiany w dostępności biologicznej leku, powodowane przez pożywienie (tab. II). Ponieważ efekt kliniczny i biodostępność większości leków są skorelowane, biodostępność jest ważnym parametrem efektu farmakokinetycznego. Problem interakcji żywność–lek podnoszony jest od kilkudziesięciu lat, ale nie był on dostatecznie eksponowany i znany zarówno lekarzom, jak i farmaceutom, ponieważ wciąż brakuje szeroko

Tabela II. Zalecenia dietetyczne w trakcie terapii hipotensyjnej**Table II.** Dietary recommendations during antihypertensive therapy

Grupa leków	Zalecenia dietetyczne
ACE-I	Nie stosować z solą wzbogaconą o potas Unikać lukrecji Przy nietolerancji laktozy, może pojawić się biegunka
Diuretyki	Jedzenie żywności z wysoką zawartością potasu (banany, pomarańcze, pomidory, ziemniaki) jest wskazane, chyba że lekarz zaleci inaczej W niektórych przypadkach, z tymi lekami, jest przepisywany dodatkowo potas Hydrochlorotiazyd — ostrożnie z wapniem i witaminą D — ryzyko hiperkalcemii
Beta-adrenolityki	Unikać lukrecji U chorych na cukrzycę mogą maskować objawy niskiego stężenia cukru we krwi Propranolol — suplementacja wapnia i witaminy C może zmniejszać wchłanianie leku Atenolol — dodatek wapnia może zmniejszać wchłanianie leku
Antagoniści wapnia	Unikać lukrecji Unikać grejfruta lub soku grejfrutowego 2 godziny przed i po przyjęciu leku, gdyż hamuje metabolizm leków, zwiększając możliwość działań niepożądanych Werapamil — dodatek wapnia i witaminy D może zmniejszyć skuteczność działania leku

prowadzonych badań w tym zakresie. Co więcej, są one trudne do wykonania, a ich wyniki nie poddają się łatwej interpretacji. Okazuje się jednak, że problem jest poważny — w coraz większym stopniu w procesie leczenia zwraca się uwagę na oddziaływanie składników żywności na lek. Szczególną rolę mają do spełnienia lekarze i farmaceuci w momencie udzielania informacji choremu o sposobie stosowania leku.

Streszczenie

Celem terapeutycznym podawania doustnych leków hipotensyjnych jest osiągnięcie przez nie maksymalnego stężenia we krwi. Dzięki dobrej biodostępności uzyskuje się wtedy odpowiedni dla dawki efekt leczniczy. Spośród wielu czynników, które stoją na przeszkodzie w realizacji tego celu wymienia się interakcję leku z żywnością. Interakcje między żywnością i lekami mogą mieć znaczący wpływ na powodzenie terapii lekowej i na skutki uboczne wielu leków. Problem interakcji żywność-lek podnoszony jest od kilkudziesięciu lat, ale nie był on dostatecznie ekspozowany i znany zarówno lekarzom, jak i farmaceutom, ponieważ wciąż brakuje szeroko prowadzonych badań w tym zakresie.

słowa kluczowe: leki hipotensyjne, żywność i napoje, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 3, strony 201–209.

Piśmiennictwo

- Gengo F.M., Brady E. The pharmacokinetics of benazepril relative to other ACE inhibitors. *Clin. Cardiol.* 1991; 14 (8 supl. 4): 44–50; dyskusja 51–55.
- Ferry J.J., Horvath A.M., Sadman A.J., Cutts J.R., Colburn W.A. Influence of food on the pharmacokinetics of quinapril and its active diacid metabolite, CIO-928. *J. Clin. Pharmacol.* 1987; 27: 397–399.
- Cetnarowski-Cropp A.B. Quinapril: a new second-generation ACE inhibitor. *DICP* 1991; 25 (5): 499–504.
- Massarella I.W., DeFeo T.M., Brown A.N., Lin A., Wills R.J. The influence of food on the pharmacokinetics of and ACE inhibition of cilazapril. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 27: 205–209.
- Swanson B.N., Vlasses P.H., Ferguson R.K. i wsp. Influence of food on the bioavailability of enalapril. *J. Pharm. Sci.* 1984; 73 (11): 1655–1657.
- Muller H.M., Overlack A., Heck I., Kolloch R., Stumpe K.O. The influence of food intake on pharmacodynamics and plasma concentration of captopril. *J. Hypertens.* 1985; 3: 135–136.
- Mojavieran P., Rocci M.L. Jr, Vlasses P.H., Hoholick C, Clementi R.A, Ferguson R.K. Effect of food on the bioavailability of lisinopril, a nonsulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J. Pharm. Sci.* 1986; 75: 395–397.
- Lecocq B., Func-Brentano C.H., Lecocq V. i wsp. Influence of food on the pharmacokinetics of perindopril. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 397–400.
- Tenero D., Martin D., Ilson B. i wsp. Pharmacokinetics of intravenously and orally administered eprosartan in healthy males: absolute bioavailability and effect of food. *Biopharm. Drug Dispos.* 1998; 19: 351–356.
- Vachharajani N.N., Shyu W.C., Mantha S., Park J.S., Greene D.S., Barbhuiya R.H. Lack of effect of food on the oral bioavailability of irbesartan in healthy male volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 433–436.

11. Riddell J.G. Bioavailability of candesartan is unaffected by food in healthy volunteers administered candesartan cilexetil. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11 (supl. 2): S29–S30.
12. Louis W.J., McNeil J.J., Workman B.S., Drummer O.H., Conway E.L. A pharmacokinetic study of carvedilol (BM 14.190) in elderly subjects: preliminary report. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; 10 (supl. 11): S89–93.
13. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewska A. *Leki współczesnej terapii*. Split Trading Spółka z o.o., Warszawa 2007.
14. Daneshmed T.K., Roberts C.J. The influence of food on the oral and intravenous pharmacokinetics of a high clearance drug: a study with labetalol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 14 (1): 73–78.
15. Melander A. Influence of food on the bioavailability of drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 1978; 3 (5): 337–351.
16. Wikstrand J. Achieving optimal beta-blockade with metoprolol CR/Zok. *Basic Res. Cardiol. J.* 2000; 95 (supl. 1): 146–151.
17. Wikstrand J., Andersson B., Kendall M.J., Stanbrook H., Klibaner M. Pharmacokinetic considerations of formulation, extended-release metoprolol succinate in the treatment of heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003; 41: 151–157.
18. Stockley L.V. *Stockley's drug interaction*. Pharmaceutical Press, London–Chicago 2002.
19. Melander A., Danielson K., Schersten B., Wahlin E. Enhancement of the bioavailability of propranolol and metoprolol by food. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977; 22 (1): 108–112.
20. Melander A., McLean A. Influence of food intake on pre-systemic clearance of drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 1983; 8 (4): 286–296.
21. Liedholm H., Melander A. Concomitant food intake can increase the bioavailability of propranolol by transient inhibition of its presystemic primary conjugation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986; 40 (1): 29–36.
22. Semple H.A., Tam Y.K., Coutts R.T. A computer simulation of the food effect: transient changes in hepatic blood flow and Michaelis-Menten parameters as mediators of hepatic first pass metabolism and bioavailability of propranolol. *Biopharm. Drug Dispos.* 1990; 11 (1): 61–76.
23. Liedholm H., Wahlin-Boll E., Melander A. Mechanisms and variations in the food effect on propranolol bioavailability. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38 (5): 469–475.
24. Challenor V.F., Waller D.G., Gruchy B.S. i wsp. Food and nifedipine pharmacokinetics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 23 (2): 248–249.
25. Reitberg D.P., Love S.J., Quercia G.T. i wsp. Effect of food on nifedipine pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987; 42 (1): 72–75.
26. Ochs H.R., Ramsch K.D., Verburg-Ochs B. i wsp. Nifedipine: kinetics and dynamics after single oral doses. *Klin. Wochenschr.* 1984; 62 (9): 427–429.
27. Ueno K., Kawashima S., Matsumoto K. i wsp. Effect of a light breakfast on the bioavailability of sustained-release nifedipine. *DICP* 1991; 25 (1): 317–319.
28. Schug B.S., Brendel E., Chantraine E. i wsp. The effect on the pharmacokinetic of nifedipine in two slow release formulations: pronounced lag-time after a high fat breakfast. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 53: 582–588.
29. Armstrong J., Challenor V.F., Macklin B.S. i wsp. The influence of two types of meal on the pharmacokinetics of a modified release formulation of nifedipine (Adalat Retard). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 53 (2): 141–143.
30. Chung M., Reitberg D.P., Gaffney M. i wsp. Clinical pharmacokinetics of nifedipine gastrointestinal therapeutic system. A controlled-release formulation of nifedipine. *Am. J. Med.* 1987; 83 (6B): 10–14.
31. Lobo J., Jack D.B., Kendall M.J. Inter- and intra-subject variability of nitrendipine and the effects of food. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 32: 357–360.
32. *Indeks Leków Medycyny Praktycznej*, 2004. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2004.
33. Hoon T.J., McCollam P.L., Beckman K.J., Hariman R.J., Bauman J.L. Impact of food on the pharmacokinetics and electrocardiographic effects of sustained release verapamil in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 1072–1076.
34. Beerermann B., Midskov C. Reduced bioavailability and effect of furosemide given with food. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 29: 725–727.
35. McCrindle J.L., Li Kam Wa T.C., Barron W., Prescott L.F. Effect of food on the absorption of furosemide and bumetanide in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 42: 743–746.
36. Hammarlund M.M., Paalzow L.K., Odland B. Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration. Application of moment analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 26 (2): 197–207.
37. Caruso F.S., Szabadi R.R., Vukovich R.A. Pharmacokinetics and clinical pharmacology of indapamide. *Am. Heart J.* 1983; 106: 212–220.
38. Schiavi P., Jochemsen R., Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2000; 14 (2): 139–146.
39. Overdieck H.W., Mercus F.W. Influence of food on the bioavailability of spironolactone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986; 40: 531–536.
40. Morgan T.O. Clinical use of potassium supplements and potassium sparing diuretics. *Drugs* 1973; 6 (3): 222–229.
41. Asdaq S.M., Inamdar M.N. Pharmacodynamic interaction of garlic with hydrochlorothiazide in rats. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 53 (2): 127–136.
42. Dingemans J., Bodin E., Weidekamm E., Kutz K., van Giersbergen R. Influence of food intake and formulation on the pharmacokinetics and metabolism of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42 (3): 283–289.
43. Clancy A., Locke-Haydon J., Cregeen R.J., Ireson M., Ziemiak J. Effect of concomitant food intake on absorption kinetics of fenoldopam (SK&F82526) in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 32: 103–106.
44. Blanchett D.G., Green J.A., Nara A. i wsp. The effect of food on pharmacokinetics and pharmacodynamic of fenoldopam in class III heart failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991; 49: 449–456.
45. Theodor R.A., Weimann H.J., Weber W., Muller M., Michaelis K. Influence of food on the oral bioavailability of moxonidine. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1992; 17: 61–66.
46. Lee I.D., Hunt T.L., Bradley Ch.R., Copp C., Griffiths L., Brobst-Kromer J. Effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly of coadministering ramipril with water, apple juice, and apple sauce. *Pharmac. Res.* 1996; 13: 639–642.
47. Mason P. *Food and Medicines. Drug-food interactions*. The Pharmaceutical Journal 2002; 571–573.
48. Lilja J.J., Raaska K., Neuvonen P.J. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of acebutolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 60 (6): 659–663.
49. Uesawa Y., Mohri K. Hesperidin in orange juice reduces the absorption of celiprolol in rats. *Biopharm. Drug Dispos.* 2008; 29 (3): 185–188.

50. Josefsson M., Zackrisson A.L., Ahlner J. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 51: 189–193.
51. Vincent J., Colangelo P., Baris B., Willavize S. Single and multiple doses of amlodipine do not alter the pharmacokinetics of alcohol in man. *Therapie* 1995; 50: 509.
52. Bailey D.G., Spence J.D., Munoz C., Arnold J.M. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991; 337: 268–269.
53. Kane G.C., Lipsky J.J. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75: 933–942.
54. Lundahl J., Regardh C.G., Edgar B., Johnsson G. Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 49: 61–67.
55. Bailey D.G., Arnold J.M., Bend J.R., Tran L.T., Spence J.D. Grapefruit juice–felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40: 135–140.
56. Dresser K.G., Bailey D.G., Carruthers S.G. Grapefruit juice–felodipine interaction in the elderly. *Clin. Pharmacol. Therap.* 2000; 68: 28–34.
57. Fuhr U., Maier-Bruggemann A., Blume H. i wsp. Grapefruit juice increases oral nimodipine bioavailability. *Ir. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 36: 126–132.
58. Soons P.A., Vogels B.A., Roosemalen M.C. i wsp. Grapefruit juice and cimetidine inhibit stereoselective metabolism of nitrendipine in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991; 50: 394–403.
59. Christensen H., Asberg A., Holmboe A.B. Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 58: 515–520.
60. Ahmed T., Sajid M., Singh T. i wsp. Influence of grape juice and orange juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of diltiazem in healthy human male subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 46 (10): 511–518.
61. Zaidenstein R., Dishi V., Gips M. i wsp. The effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of orally administered verapamil. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 54: 337–340.
62. Fuhr U., Muller-Peltzer H., Kern R. i wsp. Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 58: 45–53.
63. Tapaninen T., Neuvonen P.J., Niemi M. Grapefruit juice greatly reduces the plasma concentrations of the OATP2B1 and CYP3A4 substrate aliskiren. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 88 (3): 339–342.