

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΤΡΟΦΗΣ

Δημήτρης Πανίδης

Κλινικός φαρμακοποιός, MSc, PhD.

Φαρμακευτική Σχολή Αθηνών

Μαρία Σκουρολιάκου

Κλινική φαρμακοποιός, PhD.

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων – τροφής αποκτούν τα τελευταία χρόνια ολοένα αυξανόμενο επιστημονικό ενδιαφέρον δεδομένου ότι διαδραματίζουν έναν εξίσου σημαντικό ρόλο με τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκου – φαρμάκου, γεγονός που αποδεικνύεται και στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η παράβλεψη του σημαντικού αυτού ρόλου που διαδραματίζει ο συγκεκριμένος τύπος αλληλεπιδράσεων μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχίες των εφαρμοζόμενων θεραπευτικών σχημάτων αλλά και σε διαιτητικές ανεπάρκειες.^{1,2}

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων – τροφής αποκτούν ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον σε χρόνια νοσήματα όπως για παράδειγμα στις περιπτώσεις σακχαρώδους διαβήτη³ (χρήση θειαζιδικών διουρητικών, κορτικοστεροειδών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών κ.λ.π), στις αγγειοκαρδιοπάθειες⁴ (χρήση διουρητικών, δακτυλίτιδας) καθώς και σε συγκεκριμένες γενετικές διαταραχές (π.χ. σύνδρομο δυσανεξίας λακτόζης).^{5,6}

Έως σήμερα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία αρκετοί προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση αλληλεπιδράσεων φαρμάκων – τροφής (Πίνακας 1), αν και πρέπει να σημειωθεί ότι δεν κινδυνεύουν όλοι οι ασθενείς στον ίδιο βαθμό από την εκδήλωση τέτοιων αλληλεπιδράσεων.^{7,8} Σε μεγαλύτερο κίνδυνο βρίσκονται οι ηλικιωμένοι ασθενείς λόγω των παθοφυσιολογικών μεταβολών που υφίστανται και σχετίζονται με τη γήρανση, τις ενδοκρινικές δυσλειτουργίες, τον αλκοολισμό και την εφαρμογή περιοριστικών διαίτων είτε μετά από σύσταση ιατρού είτε με επιλογή των ιδίων.^{3,4,9,10,11,12}

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αλληλεπιδράσεων φαρμάκων - τροφής⁷

- Πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή
- Δόση & οδός χορήγησης του φαρμάκου
- Διαιτητικές συνήθειες
- Απώλεια θρεπτικών συστατικών από την επεξεργασία της τροφής και το μαγείρεμα
- Περιοριστικές δίαιτες
- Ανορεξία – διαταραχές όρεξης
- Αλκοολισμός ή/και εξάρτηση από φάρμακα
- Χρόνιες ασθένειες που προκαλούν απώλεια βάρους
- Νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία
- Κοινωνικο-οικονομική κατάσταση

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων – τροφής μπορούν να υποδιαιρεθούν αδρά σε δύο βασικές κατηγορίες: α) επίδραση της προσλαμβανόμενης διαίτας στα φάρμακα και β) επίδραση των λαμβανόμενων φαρμάκων στη διατροφική κατάσταση του ασθενούς.

1. Επίδραση της προσλαμβανόμενης διαίτας στα φάρμακα

1.1 Επίδραση των τροφών στην απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων

Γενικά η λήψη τροφής μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των φαρμάκων και κατ' επέκταση τη συνολική βιοδιαθεσιμότητά τους, είτε μεταβάλλοντας το pH των γαστρικών υγρών και άρα τη διαλυτότητά τους σε αυτά, είτε επηρεάζοντας το χρόνο γαστρικής κένωσης και άρα τον διατιθέμενο χρόνο για την απορρόφησή τους από το λεπτό έντερο.^{1,13}

Πρόσφατα οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων – τροφής ταξινομήθηκαν σε 5 βασικές κατηγορίες και συγκεκριμένα σε αυτές που προκαλούν α) μείωση της απορρόφησης, β) καθυστέρηση της απορρόφησης, γ) αύξηση της απορρόφησης, δ) επιτάχυνση της απορρόφησης και ε) καμία μεταβολή στην απορρόφηση.¹⁴

Η μείωση της απορρόφησης ή ο καθυστερημένος ρυθμός απορρόφησης οφείλεται συνήθως στον μειωμένο ρυθμό γαστρικής κένωσης και/ή στο αυξημένο γαστρικό pH εξαιτίας της πέψης της τροφής. Γενικά πάντως καθυστέρηση στην απορρόφηση του φαρμάκου δεν σημαίνει απαραίτητα ότι θα απορροφηθεί λιγότερη ποσότητα φαρμάκου, αλλά ότι μπορεί να απαιτηθεί περισσότερος χρόνος για να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Η καθυστερημένη απορρόφηση του φαρμάκου είναι πολύ πιθανό να καθυστερήσει την έναρξη της θεραπευτικής δράσης του φαρμάκου κάτι που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι κλινικά σημαντικό π.χ. σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης βεραπαμίλης^{15,16} ενώ σε άλλες όχι π.χ. ατορβαστατίνη.¹⁷

Φάρμακα των οποίων η συνολική συστηματική απορρόφηση μειώνεται με τη λήψη τροφής, αποτελούν συνήθως φάρμακα που παρουσιάζουν αστάθεια στα γαστρικά υγρά, που αλληλεπιδρούν μη αντιστρεπτά με συστατικά της τροφής (π.χ. σχηματισμός αδιάλυτων χηλικών συμπλόκων με διαιτητικά μεταλλοστοιχεία) ή αλληλεπιδρούν με αναστρέψιμο τρόπο αλλά παρουσιάζουν παράθυρο απορρόφησης στο δωδεκαδάκτυλο.¹⁸

Στον Πίνακα 2 αναφέρονται ενδεικτικά ορισμένα φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων των οποίων η απορρόφηση επηρεάζεται σε κλινικά σημαντικό βαθμό από τη συγχορήγηση τροφής.

Πίνακας 2. Φάρμακα με κλινικά σημαντική μείωση ή επιβράδυνση της απορρόφησης τους παρουσία τροφής ή θρεπτικών ουσιών ^{19,20,21,22,23,24,25}

Φάρμακο	Πιθανά ευθυνόμενοι μηχανισμοί - Σχόλια	Παρατηρήσεις - Προτάσεις
Παρακεταμόλη	Προσροφητική και παρεμποδιστική δράση τροφών με υψηλή περιεκτικότητα πηκτίνης	Λήψη με κενό στομάχι
Αμπικιλλίνη Πενικιλλίνη V Οξακιλλίνη Δικλοξακιλλίνη Φλουκλοξακιλλίνη	Η τροφή μειώνει την έκταση της απορρόφησης	Λήψη 1 ώρα πριν το γεύμα με ένα πλήρες ποτήρι νερό
Θεοφυλλίνη	Τροφή υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη προκαλεί αύξηση της ηπατικής κάθαρσης κατά 20% και το αντίθετο	Λήψη σταθερών διαιτητικών σχημάτων
Περινδοπρίλη	Επηρεάζεται η βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη (περινδοπριλάτη) και όχι του προφαρμάκου (περινδοπρίλη)	Λήψη πριν τα γεύματα
Υδραλαζίνη	Άγνωστος μηχανισμός	Λήψη πάντα την ίδια χρονική στιγμή σε σχέση με τα γεύματα
Διγοξίνη	Σύνδεση του φαρμάκου με τροφές με υψηλή περιεκτικότητα ινών και πηκτίνης ⇒ μείωση βιοδιαθεσιμότητας 15-30%	Προσπάθεια για σταθερή πρόσληψη φυτικών ινών
Ιτρακοναζόλη (διάλυμα)	Ενίσχυση φαινομένου 1 ^{ης} διόδου με αποτέλεσμα μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα	Λήψη με κενό στομάχι
Ισονιαζίδη	Η τροφή αυξάνει το γαστρικό pH παρεμποδίζοντας την διαλυτοποίηση και απορρόφηση του φαρμάκου. Η μείωση της απορρόφησης είναι εντονότερη με τροφές πλούσιες σε υδατάνθρακες	Λήψη με κενό στομάχι εάν είναι ανεκτό
Λεβοντόπα Μελφαλάνη	Ανταγωνισμός για τα διαιτητικά αμινοξέα στη φάση της απορρόφησης και μεταφοράς	Αποφυγή λήψης με τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (>2g/kg)
Ερυθρομυκίνη στεατική	Ασάθεια στο όξινο περιβάλλον του στομάχου	Λήψη με κενό στομάχι δεδομένου ότι η ύπαρξη τροφής παρεμποδίζει την απορρόφηση
Κινιδίνη	Μείωση του ρυθμού απορρόφησης	Λήψη με τροφή για ελαχιστοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών
Μερκαπτοπουρίνη	Η τροφή προκαλεί την οξειδωσή της σε ανενεργούς μεταβολίτες	Λήψη με κενό στομάχι
Περινδοπρίλη	Η τροφή παρεμποδίζει τη βιομετατροπή στον ενεργό μεταβολίτη	Λήψη με κενό στομάχι
Ριφαμπικίνη	Άγνωστος μηχανισμός - Περιορισμένη απορρόφηση σε δόσεις έως 150mg – ανεπηρέαστη σε δόσεις > 700mg	Λήψη 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά τα γεύματα
Ινδιναβίρη	Σχηματισμός αδιάλυτου ιζήματος	Λήψη με κενό στομάχι
Τετρακυκλίνες Κινολόνες Ετιδρονάτη Κλοδρονάτη Αλεδρονάτη Πενικιλλαμίνη	Σχηματισμός χηλικών συμπλόκων με ιόντα ασβεστίου ή άλατα σιδήρου	Λήψη 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά τα γεύματα – Αποφυγή λήψης με διαιτητικά προϊόντα / συμπληρώματα ή τροφές πλούσιες σε ασβέστιο ή σίδηρο
Διδανασίνη	Ασάθεια στο όξινο περιβάλλον του στομάχου – σχηματισμός χηλικών συμπλόκων	Λήψη με κενό στομάχι

Από την άλλη πλευρά, τα φάρμακα των οποίων η απορρόφηση αυξάνεται με τη λήψη τροφής είναι συνήθως φάρμακα που φυσιολογικά παρουσιάζουν ημιτελή απορρόφηση από το εντερικό επιθήλιο λόγω της φτωχής τους διαλυτότητας στα γαστρικά υγρά (Πίνακας 3). Έτσι η παρατεταμένη γαστρική κένωση και η αυξημένη έκκριση χολικών αλάτων ως αποτέλεσμα της λήψης τροφής, μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένο ρυθμό διαλυτοποίησης των εν λόγω φαρμάκων και κατ' επέκταση σε αύξηση της απορρόφησής τους.²⁶ Σημειώνεται ενδεικτικά ότι οι συγκεντρώσεις των χολικών αλάτων σε κατάσταση νηστείας κυμαίνονται από 1 έως 4 mmol/L και αυξάνονται σε 10-20 mmol/L μετά από ένα γεύμα.²⁷ Ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός αύξησης της απορρόφησης ορισμένων φαρμάκων είναι η μείωση που προκαλεί η λήψη τροφής στον μεταβολισμό 1^{ης} διόδου.²⁸ Ο παραπάνω μηχανισμός έχει τεκμηριωθεί ικανοποιητικά για λιπόφιλα βασικά φάρμακα όπως η προπρανολόλη. Συγκεκριμένα πιστεύεται ότι η λήψη τροφής αυξάνει τη σπλαχνική αιματική ροή εξαναγκάζοντας μεγαλύτερο ποσοστό φαρμάκου να παρακάμπτει αναλλοίωτο το ήπαρ (ελάττωση μεταβολισμού 1^{ης} διόδου) και κατά συνέπεια να αυξάνεται η συνολική συστηματική απορρόφηση του φαρμάκου.^{29,30,31} Στον Πίνακα 3 γίνεται μια προσπάθεια καταγραφής ορισμένων ενδεικτικών φαρμάκων των οποίων η απορρόφηση αυξάνεται παρουσία τροφής έχοντας δυνητικά σημαντική κλινική επίπτωση στη φαρμακοθεραπεία του ασθενούς.

Πίνακας 3. Φάρμακα με κλινικά σημαντική αύξηση ή επιτάχυνση της απορρόφησής τους παρουσία τροφής ή θρεπτικών συστατικών^{20,21,22,23,24,25}

Φάρμακο	Πιθανά ευθυνόμενοι μηχανισμοί	Παρατηρήσεις - Προτάσεις
Καρβαμαζεπίνη	Αυξημένη παραγωγή χολής – αυξημένη διαλυτοποίηση και απορρόφηση του φαρμάκου	Λήψη με τροφή
Ακινρετίνη	Αυξημένη απορρόφηση διευκολυνόμενη από την παραγωγή χολής – αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα κατά 90%	Λήψη με τροφές πλούσιες σε λίπος
Θεοφυλλίνη (σκευάσμ. καθυστερ. αποδέσμευσης)	Απότομη απελευθέρωση μεγάλης δόσης θεοφυλλίνης με επακόλουθη αύξηση βιοδιαθεσιμότητας κατά 40-80%	Λήψη 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά τα γεύματα
Λοβαστατίνη Γκριζεοφουλβίνη Ισοτρετινοΐνη Τακρολίμη	Αύξηση της λιποδιαλυτότητας του φαρμάκου, με επακόλουθη αυξημένη απορρόφηση	Λήψη με τροφές πλούσιες σε λίπος
Σακουινάβιρη	Η τροφή διευκολύνει τη διαλυτοποίηση του φαρμάκου αυξάνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα κατά 600-1800%	Λήψη με τροφή
Λαβεταλόλη	Η τροφή μπορεί να ελαττώσει το φαινόμενο 1 ^{ης} διόδου και το μεταβολισμό του φαρμάκου	Λήψη με τροφή
Νιτροφουραντοΐνη	Η τροφή προκαλώντας παράταση της γαστρικής κένωσης βελτιώνει την διαλυτοποίηση και την απορρόφηση, ιδιαίτερα της μακροκρυσταλλικής μορφής	Λήψη με τροφή
Φαινυτοΐνη	Σχηματισμός χηλικών συμπλόκων και πρόσδεση σε πρωτεΐνες επί τεχνητής εντερικής διατροφής	Λήψη 2 ώρες πριν τη σίτιση με τεχνητή εντερική διατροφή

Γεγονός ιδιαίτερης αναφοράς με σημαντικές κλινικές επιπτώσεις αποτελεί η επίδραση της τροφής στις φαρμακοτεχνικές μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης. Έτσι φαρμακοτεχνικές μορφές προστατευμένες με εντερική επικάλυψη που λαμβάνονται μαζί με τα γεύματα, είναι δυνατόν τελικά να απελευθερώσουν μέρος του περιεχομένου τους στο στομάχι αντί στον εντερικό βλεννογόνο.²⁷ Γενικά η τροφή μπορεί να αποδειχθεί καθοριστικής σημασίας παράγοντας για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των από του στόματος χορηγούμενων φαρμακοτεχνικών μορφών ελεγχόμενης αποδέσμευσης των οποίων η απελευθέρωση των δραστικών συστατικών εξαρτάται άμεσα από το pH του περιβάλλοντος. Για το λόγο αυτό συνιστάται φαρμακοτεχνικές μορφές σκευασμάτων που απαιτούν όξινο pH ή ταχεία απελευθέρωση του δραστικού συστατικού να μην λαμβάνονται μαζί με τα γεύματα.

Στην κατηγορία εκείνη των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων – τροφής όπου η απορρόφηση παραμένει σχεδόν αμετάβλητη, υπάγονται φάρμακα που γενικά δεν επηρεάζονται από τις προκαλούμενες από την

τροφή φυσικοχημικές αλλαγές στο εσωτερικό του γαστρεντερικού αυλού. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων αποτελούν οι αναστολείς γυράσης όπως οι ακόλουθες κινολόνες: γκρεπαφλοξασίνη,³² λεβοφλοξασίνη³³ και λομεφλοξασίνη.³⁴ Σε τέτοιες περιπτώσεις όπου η συνολική βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου παραμένει ανεπηρέαστη από τη λήψη τροφής, η κάψουλα με το φάρμακο μπορεί να ανοιχθεί ή το δισκίο να κοπεί και να θρυμματισθεί και το περιεχόμενο να αναμιχθεί άφοβα με το φαγητό ή κάποιον φρουτοχυμό. Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία στην ευκολία συμμόρφωσης και λήψης της φαρμακευτικής αγωγής από ομάδες πληθυσμού με ιδιαιτερότητες όπως οι ηλικιωμένοι και τα μικρά παιδιά.

1.2. Επίδραση των τροφών στο μεταβολισμό των φαρμάκων

Η πλειοψηφία των επιδράσεων των τροφών στο μεταβολισμό των φαρμακευτικών μορίων αφορούν στις αντιδράσεις οξείδωσης της φάσης I του ηπατικού μεταβολισμού.³⁵

Η ένδεια θρεπτικών συστατικών (πρωτεΐνες, τοκοφερόλη, ρετινόλη, απαραίτητα λιπαρά οξέα, ψευδάργυρος, χαλκός, σελήνιο, κάλιο, κ.ά) μπορεί να επιφέρει σημαντική μείωση στη μεταβολική ικανότητα των ηπατικών ενζυμικών συστημάτων, μειώνοντας το τελικό ποσοστό βιομετατροπής των φαρμάκων. Επίσης η αυξημένη βιομετατροπή απαιτεί και αυξημένη ενέργεια, θειαμίνη και σίδηρο – συστατικά τα οποία μπορεί να μειωθούν σημαντικά ή και να εξαντληθούν. Όμως και η υπέρμετρη πρόσληψη βιταμινών μπορεί να επηρεάσει τη δράση των φαρμάκων π.χ. η αυξημένη πρόσληψη πυριδοξίνης (βιταμίνης B₆) κατά τη διάρκεια θεραπείας με λεβοντόπα μπορεί να αυξήσει το μεταβολισμό και κατά συνέπεια να μειώσει την αποτελεσματικότητα της λεβοντόπας στη νόσο του Parkinson. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος της μειούμενης ανταπόκρισης των παρκινσονικών ασθενών στη μακροχρόνια φαρμακοθεραπεία με λεβοντόπα έχουν εφαρμοσθεί με επιτυχία δίαιτες ανακατανομής και πτωχές σε πρωτεΐνες (50-60g/ημέρα) όπου η μεγαλύτερη ποσότητα πρωτεΐνης καταναλώνεται με το δείπνο ενώ ελάχιστη ποσότητα χορηγείται με το πρόγευμα και το γεύμα (8g/γεύμα).³⁶

Μια άλλη σημαντική επίδραση της διατροφής στο μεταβολισμό των φαρμάκων αποτελεί η συχνή κατανάλωση τροφών ψημένων στα κάρβουνα όπου λόγω των παραγόμενων αρωματικών πολυκυκλικών υδρογονανθράκων προκαλείται ενζυμική επαγωγή του ηπατικού μεταβολικού συστήματος P-450 και του εντερικού επιθηλίου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον αυξημένο μεταβολισμό αρκετών φαρμάκων που υφίστανται βιομετατροπή κυρίως στο ήπαρ και την επίτευξη υποθεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων στο πλάσμα. Παρόμοιο αποτέλεσμα μέσω του ίδιου μηχανισμού επιφέρει η συχνή κατανάλωση ορισμένων οπωροκηπευτικών (π.χ. λαχανάκια Βρυξελλών) λόγω κάποιων ιδιαίτερων συστατικών που αυτά περιέχουν.

Ο χυμός του γκρέιπφρουτ έχει απασχολήσει αρκετά την επιστημονική κοινότητα, κυρίως για την ανακάλυψη του πλήρους μηχανισμού μέσω του οποίου επιτυγχάνεται η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας ορισμένων φαρμάκων (Πίνακας 4). Ο χυμός του γκρέιπφρουτ είναι γνωστό ότι περιέχει διάφορα φλαβονοειδή (π.χ. ναρινγίνη, ναρινγενίνη, κικρετίνη κ.ά.) τα οποία αναστέλλουν την δραστηριότητα του ενζυμικού υποστρώματος CYP3A4 *in vitro*.³⁷ Την ίδια ενζυμική αναστολή του CYP3A4 φαίνεται ότι πετυχαίνουν και άλλα συστατικά του χυμού όπως οι φουρανοκουμαρίνες (π.χ. 6',7'-διϋδροξυμπεργαμοτίνη).^{38,39,40} Πειράματα *in vivo* έδειξαν ότι οι παρατηρούμενες αλληλεπιδράσεις του χυμού γκρέιπφρουτ με φάρμακα και η επακόλουθη αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα των τελευταίων, σχετίζεται με την αναστολή του ενζυμικού υποστρώματος CYP3A4 στο εντερικό επιθήλιο, όχι όμως και στο ήπαρ.⁴¹

Ο χυμός του πορτοκαλιού επίσης αναστέλλει την ενζυμική δραστηριότητα του υποστρώματος CYP3A4 με μικρότερη όμως ένταση σε σχέση με τον χυμό του γκρέιπφρουτ. Η διαφοροποίηση αυτή στην έκταση της ενζυμικής αναστολής του υποστρώματος CYP3A4 φαίνεται να οφείλεται στην μη ανίχνευση στον χυμό του πορτοκαλιού μερικών από των παραπάνω υπεύθυνων συστατικών όπως η ναρινγίνη και η 6',7'-διϋδροξυμπεργαμοτίνη.^{38,42}

Πίνακας 4. Φάρμακα των οποίων η βιοδιαθεσιμότητα επηρεάζεται από το χυμό του γκρέιπφρουτ

Αναστολείς διάλυτων ασβεστίου:	Νιφεδιπίνη Φελοδιπίνη Αμλοδιπίνη Νιμοδιπίνη Νισολδιπίνη Νιτρενδιπίνη Πρανιδιπίνη	Βενζοδιαζεπίνες:	Διαζεπάμη Μιδαζολάμη Τριαζολάμη
Αντιικά:	Σακουιναβίρη	Στατίνες:	Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη
Αντιμικροβιακά, αντιμυκητιασικά:	Ερυθρομυκίνη Ιτρακοναζόλη	Διάφορα:	Βουσπιρόνη Αιθινυλοιστραδιόλη Καρβαμαζεπίνη Κυκλοσπορίνη Τερφεναδίνη

Τέλος, ιδιαίτερη προσοχή απαιτεί η αλληλεπίδραση μεταξύ των αντιπηκτικών φαρμάκων και των τροφών που είναι πλούσιες σε βιταμίνη Κ. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά ανήκουν στην κατηγορία των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ και χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη στη ρύθμιση της πήξης του αίματος. Οι ασθενείς με προβλήματα πήκτικότητας πρέπει να αποφεύγουν την προσθήκη στο διαιτολόγιό τους υπερβολικών ποσοτήτων λαχανικών και γενικά πηγών πλούσιων σε βιταμίνη Κ καθώς στην αντίθετη περίπτωση δημιουργούνται πολλά προβλήματα στην ορθή ρύθμιση της δοσολογίας αντιπηκτικών φαρμάκων όπως η βαρφαρίνη και παραγώγων αυτής.

1.3. Επίδραση των τροφών στην πρωτεϊνική σύνδεση των φαρμάκων

Ως γνωστόν η αλβουμίνη αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη με την οποία συνδέονται τα φαρμακευτικά μόρια. Κάτω υπό ορισμένες συνθήκες όπως ο υποσιτισμός και η ηπατοπάθεια, η αλβουμίνη του πλάσματος μειώνεται οδηγώντας έτσι σε αυξημένα επίπεδα του μη συνδεδεμένου (ελεύθερου) φαρμάκου και αυξημένη επακόλουθη φαρμακολογική δράση. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων που εμφανίζουν υψηλό ποσοστό πρωτεϊνικής σύνδεσης αποτελούν η φαινοϊνίνη και η βαρφαρίνη.

Τα γεύματα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά καθώς και η νηστεία αποτελούν άλλες δύο ενδιαφέρουσες περιπτώσεις που επηρεάζουν σημαντικά την πρωτεϊνική σύνδεση των φαρμάκων. Και στις δύο περιπτώσεις δημιουργούνται αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων στο πλάσμα τα οποία ανταγωνίζονται τα διάφορα φαρμακευτικά μόρια για τις θέσεις σύνδεσης της αλβουμίνης με αποτέλεσμα αυξημένο ποσοστό ελεύθερου φαρμάκου στο πλάσμα, αυξημένη φαρμακολογική δράση και δυνητικά εμφάνιση τοξικότητας.

1.4. Επίδραση των τροφών στην απομάκρυνση των φαρμάκων

Οι επιδράσεις των τροφών στη νεφρική απομάκρυνση των φαρμακευτικών μορίων γίνονται εντονότερα αισθητές στα φάρμακα με μικρό θεραπευτικό δείκτη. Για παράδειγμα η αποβολή του λιθίου αυξάνεται με τη συγχορήγηση συμπληρωμάτων νατρίου καθώς και με την αυξημένη πρόσληψη υγρών, ενώ η έλλειψη νατρίου προκαλεί αυξημένη επαναρρόφηση τόσο νατρίου όσο και λιθίου με επακόλουθο την αύξηση του τοξικού δυναμικού του λιθίου.

Επιπροσθέτως, η τροφή και τα περιεχόμενα σε αυτή θρεπτικά συστατικά μπορούν να επηρεάσουν την αποβολή των φαρμάκων μέσω της αλλαγής του pH των ούρων. Έτσι φάρμακα που απαιτούν όξινο περιβάλλον για να δράσουν αποβάλλονται ταχύτερα σε ένα αλκαλικό περιβάλλον ούρων (π.χ. φαινοβαρβιτάλη) και το αντίστροφο δηλ. φάρμακα που δρουν σε βασικό περιβάλλον αποβάλλονται γρηγορότερα σε ούρα με όξινο pH (π.χ. αμφεταμίνες).

Τέλος διαίτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες επιταχύνουν τη νεφρική απομάκρυνση ορισμένων φαρμάκων όπως των βαρβιτουρικών, της θεοφυλλίνης και της φαινοϊνίνης.⁴³

2. Επίδραση των φαρμάκων στη διατροφική κατάσταση

2.1 Επίδραση των φαρμάκων στη διαιτητική απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών

Η επίδραση των φαρμάκων στη διαιτητική απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών μπορεί να είναι πρωτογενής ή δευτερογενής. Η πρωτογενής φαρμακογενής δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών οφείλεται στις άμεσες επιδράσεις του φαρμάκου στον εντερικό βλεννογόνο ή σε εντεροκινητικές διαδικασίες. Αντίθετα, η δευτερογενής φαρμακογενής δυσαπορρόφηση οφείλεται σε προγενέστερη κακή φυσιολογική κατάσταση του οργανισμού.

Η παρατεταμένη χρήση καθαρικών που διεγείρουν την εντερική κινητικότητα όπως η δισακοδύλη αυξάνει το ρυθμό μεταφοράς και μειώνει το ρυθμό απορρόφησης ουσιών όπως η γλυκόζη, οι πρωτεΐνες, το νάτριο, το κάλιο και ορισμένες βιταμίνες. Επίσης η εκτεταμένη χρήση καθαρικών που περιέχουν φαινολοφθαλεΐνη ελαττώνει την απορρόφηση του ασβεστίου και της βιταμίνης D.⁴⁴ Το παραφινέλαιο, λειτουργώντας ως φυσικός φραγμός και ως διαλύτης για τις λιποδιαλυτές βιταμίνες, οδηγεί σε δυσαπορρόφηση του καροτενίου, των βιταμινών Α, D, Ε, Κ, του ασβεστίου και του φωσφόρου.

Το περιεχόμενο αργίλιο στη γέλη του υδροξειδίου του αργιλίου έχει την ιδιότητα να συνδυάζεται με τον φωσφόρο σχηματίζοντας ένα αδιάλυτο σύμπλεγμα που αποβάλλεται στα κόπρανα.⁴⁵ Η ιδιότητα αυτή είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας. Από την άλλη πλευρά όμως μπορεί να δημιουργηθεί έλλειμμα ασβεστίου όταν η προσλαμβανόμενη διαίτα είναι φτωχή σε φωσφόρο. Επίσης τα περιέχοντα

αργίλιο αντιόξινα σκευάσματα μπορούν και προσροφούν τα χολικά οξέα προκαλώντας μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης A.⁴⁶

Τα δεσμευτικά των χολικών οξέων αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα όπως η χολεστυραμίνη και η κολεσπιπόλη, πέρα από την ευεργετική μείωση της χοληστερίνης, μπορούν να προκαλέσουν παράλληλα ανεπάρκεια σιδήρου, φυλλικού οξέος και λιποδιαλυτών βιταμινών όπως η βιταμίνη A. Αν και οι αποθήκες λιποδιαλυτών βιταμινών του ήπατος διαθέτουν επαρκή αποθέματα για αρκετό χρονικό διάστημα, είναι πιθανό να απαιτηθούν συμπληρώματα βιταμινών στην περίπτωση μακροχρόνιας θεραπείας.

Η σουλφασαλαζίνη, η οποία χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας, αναστέλλει την μεταφορά του φυλλικού οξέος διαμέσου του εντερικού βλεννογόνου. Προς αποφυγή πρόκλησης ανεπάρκειας φυλλικού οξέος στους ασθενείς που λαμβάνουν σουλφασαλαζίνη, αντί της χρήσης συμπληρωμάτων προτείνεται μια ισορροπημένη διαίτα με τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε φυλλικό οξύ.⁴⁷

Τα αντιμικροβιακά ευρέος φάσματος καταστρέφουν την εντερική χλωρίδα που συνθέτει βιταμίνη K, η ανεπάρκεια της οποίας μπορεί να προκαλέσει έντονη αιμορραγική διάθεση σε ασθενείς με υποπροθρομβιναιμία.⁴⁸ Η παραπάνω δυσάρεστη κατάσταση μπορεί να αναστραφεί με την από του στόματος ή παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K.

2.2 Επίδραση των φαρμάκων στο μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών

Δύο είναι οι βασικοί μηχανισμοί με τους οποίους τα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών: α) εκτεταμένος μεταβολισμός και απομάκρυνση της βιταμίνης D, προκαλώντας ελάττωση στην απορρόφηση του ασβεστίου και β) παρεμβολή στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος αναπτύσσοντας δυναμικό για την πρόκληση μεγαλοβλαστικής αναιμίας.

Αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως η φαινυτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη και η πριμιδόνη επάγουν το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P-450 του ήπατος, προκαλώντας επιτάχυνση του μεταβολισμού της βιταμίνης D.⁴⁹ Η ελάττωση της βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει αλυσιδωτά σε ελαττωμένη απορρόφηση του ασβεστίου με τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης οστεομαλακίας και ραχίτιδας στους επιληπτικούς ασθενείς που βρίσκονται υπό φαρμακευτική αγωγή με τα παραπάνω αντιεπιληπτικά φάρμακα. Ωστόσο, στους περισσότερους ασθενείς η επαρκής διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D καθιστά περιττή τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα κατά τη φάση της ενζυμικής επαγωγής χρησιμοποιώντας το φυλλικό οξύ, μπορούν να οδηγήσουν επίσης σε καταστάσεις έλλειψης φυλλικού οξέος.⁵⁰ Από την άλλη πλευρά συμπληρώματα φυλλικού οξέος μπορούν να προκαλέσουν μειωμένα επίπεδα αντιεπιληπτικών στο αίμα και κατά συνέπεια μειωμένη αντιεπιληπτική δράση.⁵¹

Φάρμακα - ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος (αναφέρονται και ως αντιβιταμίνες ή αντιμεταβολίτες) όπως η μεθοτρεξάτη, πυριμεθαμίνη, νιτροφουραντοΐνη και τριμεθοπρίμη προσδένονται στη διϋδροφυλλική αναγωγή (DHFR) εμποδίζοντας την μετατροπή του φυλλικού και διϋδροφυλλικού (FH₂) στη δραστική του μορφή, το τετραϋδροφυλλικό οξύ (FH₄), μόριο απαιτούμενο για τη σύνθεση πουρινών. Αν και τα παραπάνω φάρμακα σπάνια προκαλούν ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ήδη εξαντλημένες τις αποθήκες φυλλικού οξέος. Στην περίπτωση εμφάνισης μεγαλοβλαστικής αναιμίας απαιτείται η χορήγηση φυλλικού οξέος.⁴⁶

Η ισονιαζιδή και η υδραλαζίνη εμπλέκονται με ανταγωνιστικό μηχανισμό σε πολλά σημεία του μεταβολισμού της πυριδοξίνης (βιταμίνης B₆) με αποτέλεσμα την αδρανοποίησή της, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη πυριδοξίνης και περιφερική νευροπάθεια.^{52,53} Για το λόγο αυτό προτείνεται η προληπτική χορήγηση πυριδοξίνης σε δόσεις 50-100mg ημερησίως. Στην ίδια κατηγορία των ανταγωνιστών της βιταμίνης B₆ ανήκουν η L-ντόπα και η κυκλοσερίνη.

2.3 Επίδραση των φαρμάκων στην απομάκρυνση των θρεπτικών συστατικών

Η απομάκρυνση νατρίου, καλίου και μαγνησίου με τα ούρα αυξάνεται με τη χρήση διουρητικών φαρμάκων όπως είναι τα διουρητικά της αγκύλης και τα θειαζιδικά διουρητικά. Τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν επίσης την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα ενώ τα θειαζιδικά διουρητικά την μειώνουν. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά από τη μία πλευρά επιτείνουν την απώλεια νατρίου στα ούρα προκαλούμενης από τα διουρητικά της αγκύλης και τα θειαζιδικά διουρητικά, ενώ από την άλλη πλευρά εμποδίζουν την απώλεια καλίου και μαγνησίου στα ούρα.⁵⁴ Επίσης η χορήγηση συμπληρωμάτων καλίου είναι συχνά αναγκαία προκειμένου να προληφθεί η υποκαλιαιμία και η τοξικότητα της δακτυλίτιδας στους ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη.

Η χρόνια λήψη υψηλών δόσεων ασπιρίνης (4-5g ημερησίως) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αποβολή ασκορβικού οξέος και ελάττωση του καλίου. Το αλκοόλ επίσης πρέπει να αποφεύγεται καθώς επιτείνει την ελκωτική δράση της ασπιρίνης. Επί γαστρεντερικών διαβρώσεων με μικροαπώλειες αίματος είναι δυνατόν να εγκατασταθεί σιδηροπενική αναιμία. Για το λόγο αυτό ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις ασπιρίνης σε χρόνια βάση για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας θα πρέπει να καταναλώνουν τροφές πλούσιες σε σίδηρο και βιταμίνη C.

Σημαντικό είναι το γεγονός ότι ακόμη και ιχνοστοιχεία του οργανισμού μπορούν να επηρεαστούν από ορισμένα φάρμακα. Η D-πενικιλλαμίνη, που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση δηλητηριάσεων με βαρέα μέταλλα, στη θεραπεία της νόσου του Wilson, στην κυστίτιδα και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, έχει την ικανότητα χηλικής δέσμευσης εκτός του επιθυμητού μετάλλου και άλλων μεταλλοστοιχείων όπως ο ψευδάργυρος αυξάνοντας έτσι την αποβολή του στα ούρα. Κάτι ανάλογο συμβαίνει και με έναν άλλο χηλικό παράγοντα που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της μολυβδίασης, το αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA), το οποίο εκτός από τον μόλυβδο έχει επίσης την ικανότητα να δεσμεύει τον ψευδάργυρο.

2.4 Επίδραση των φαρμάκων στη διατήρηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών

Η κατακράτηση νατρίου και ύδατος αποτελούν συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων όπως των στεροειδών, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και ορισμένων αντιυπερτασικών (π.χ. γουαναδρέλη, νιφεδιπίνη, τεραζοσίνη).

Η διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής, η δοσολογία, η ηλικία του ασθενούς και η υποκείμενη νόσος είναι οι βασικοί παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών. Η παρατηρούμενη αύξηση του βάρους οφείλεται συνήθως στην κατακράτηση υγρών. Τα στεροειδή έχουν την τάση να αυξάνουν την όρεξη προκαλώντας περαιτέρω αύξηση του βάρους. Μακροχρόνιες υψηλές δόσεις στεροειδών μπορούν να προκαλέσουν οστεοπόρωση μειώνοντας τα επίπεδα της 1,25- διϋδροξυχοληκασιφερόλης οδηγώντας σε μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου.⁵⁵

Η σισπλατίνη ως χημειοθεραπευτικός παράγοντας έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση οξείας υπομαγνησιαιμίας κυρίως μετά τον τρίτο χημειοθεραπευτικό κύκλο. Το μαγνήσιο ευρισκόμενο κυρίως ενδοκυττάρια δεν αντιπροσωπεύεται αξιόπιστα από τα επίπεδα μαγνησίου του πλάσματος και γι' αυτό στις μετρήσεις πρέπει να χρησιμοποιείται το ενδοκυττάρια αποθηκευμένο μαγνήσιο των ερυθροκυττάρων. Εκτός από την απώλεια μαγνησίου μέσω της νεφρικής οδού, ο μεταβολισμός του μαγνησίου επηρεάζεται λόγω της σισπλατίνης και σε ενδοκυττάρια επίπεδα. Προς αποφυγή εμφάνισης υπομαγνησιαιμίας μεταξύ των κύκλων χημειοθεραπείας με σισπλατίνη έχει προταθεί η από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων μαγνησίου.⁵⁶

3. Αλληλεπιδράσεις βιταμινών – φαρμάκων

Οι αλληλεπιδράσεις βιταμινών - φαρμάκων μπορούν να λάβουν χώρα τόσο με τις υδατοδιαλυτές όσο και με τις λιποδιαλυτές βιταμίνες μέσω μιας πληθώρας εμπλεκόμενων μηχανισμών. Για παράδειγμα τα αντιβιοτικά μεταβάλλοντας την εντερική χλωρίδα μπορεί να επηρεάσουν σε σημαντικό βαθμό την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών. Κάποια άλλα φάρμακα μπορούν να επάγουν τα ενζυμικά υποσυστήματα του ήπατος επιταχύνοντας τον μεταβολισμό συγκεκριμένων βιταμινών. Είναι επίσης γνωστό ότι αρκετά φάρμακα μπορούν να μεταβάλλουν τις ημερήσιες απαιτήσεις του οργανισμού σε βιταμίνες.^{57,58,59}

Για παράδειγμα το φυλλικό οξύ αλληλεπιδρά μέσω μιας πληθώρας μηχανισμών με συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα.^{60,61} Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν μειωμένη απορρόφηση, ανταγωνισμό για την πρωτεϊνική σύνδεση και ενζυμική αναστολή. Δεδομένου ότι η απορρόφηση του φυλλικού οξέος εξαρτάται άμεσα από το pH, καταστάσεις όπως γαστρική ατροφία και ατροφική γαστρίτιδα με αχλωρυδρία και υποχλωρυδρία μπορούν να προκαλέσουν μείωση της απορρόφησης του και αύξηση της απομάκρυνσής του.

Στον πίνακα 5 επιχειρείται μια συνοπτική αναφορά ορισμένων κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων βιταμινών με συχνά χρησιμοποιούμενες φαρμακευτικές ουσίες.

Πίνακας 5. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις βιταμινών - φαρμάκων^{19,59}

	Βιταμίνες	Φάρμακο	Αλληλεπίδραση
Υ δ α τ ο δ ι α λ υ τ έ ς	Φυλλικό οξύ	Αντιεπιληπτικά (φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη)	↓ επίπεδα αντιεπιληπτικών (↑ ηπατικός μεταβολισμός των αντιεπιληπτικών)
		Αντισυλληπτικά per os	↓ επίπεδα φυλλικού οξέος (μειωμένη απορρόφηση του πολυγλουταμικού)
		Αμινοσαλικυλικό οξύ	↓ επίπεδα φυλλικού οξέος (μειωμένη απορρόφηση του φυλλικού οξέος)
		Σουλφασαλαζίνη	↓ επίπεδα φυλλικού οξέος (αναστολή της διϋδροφυλλικής αναγωγής)
		Μεθοτρεξάτη - τριμεθοπρίμη	↓ δράση φυλλικού οξέος στη θεραπεία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας
		Κοτριμοξαζόλη	↑ τοξικότητα φθοριουρακίλης (ενίσχυση αναστολής σχηματισμού θυμιδίνης από τη φθοριουρακίλη)
		Φθοριοουρακίλη	
	Βιταμίνη Β ₆	Λεβοντόπα	↓ επίπεδα L-dopa (αυξημένος περιφερικός μεταβολισμός της L-dopa)
		Φαινοβαρβιτάλη Φαινοτοΐνη	↓ επίπεδα αντιεπιληπτικών (↑ δραστηριότητας ηπατικών μεταβολικών ενζύμων)
		Αντισυλληπτικά per os	↓ επίπεδα βιταμίνης Β ₆
	Βιταμίνη Β ₁₂	Χλωραμφαινικόλη	↓ της δράσης της βιταμίνης Β ₁₂ στη θεραπεία της κακοήθους αναιμίας
		Αμινοσαλικυλικό οξύ	Δυσαπορρόφηση της βιταμίνης Β ₁₂
		Νεομυκίνη	
		Σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη Ομεπραζόλη	↓ της απορρόφησης της βιταμίνης Β ₁₂ λόγω ↓ του γαστρικού pH
		Αντισυλληπτικά per os	Πιθανή ↓ των επιπέδων βιταμίνης Β ₁₂ στο πλάσμα
	Βιταμίνη C	Αντισυλληπτικά per os	↓ των επιπέδων βιταμίνης C στο πλάσμα & ↑ των επιπέδων οιστρογόνων
		Βαρφαρίνη	Πιθανή ↓ των επιπέδων βαρφαρίνης στο πλάσμα
Λ ι π ο δ ι α λ υ τ έ ς	Βιταμίνη A	Αντισυλληπτικά per os	↑ των επιπέδων βιταμίνης A στο πλάσμα
		Ρετινοειδή (π.χ. ισορετινοΐνη)	↑ πιθανότητα υπερβιταμίνωσης A
		Τετρακυκλίνες	↑ πιθανότητα ανάπτυξης ενδοκράνιας υπέρτασης (pseudotumor cerebri)
		Νεομυκίνη	↓ της απορρόφησης της βιταμίνης A
	Βιταμίνη D	Αντιεπιληπτικά	Πιθανή ↓ των επιπέδων βιταμίνης D (αυξημένος ηπατικός μεταβολισμός)
		Θειαζιδικά διουρητικά	↑ πιθανότητα υπερασβεστιαμίας
	Βιταμίνη E	Αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, δίκουμαρόλη)	Πιθανή ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης
	Βιταμίνη K	Αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, δίκουμαρόλη, ασενοκουμαρόλη)	↓ της δράσης των αντιπηκτικών (ανταγωνιστική δράση – χρήση ως αντίδοτο)
	Βιτ. A, D, E, K	Χολεστυραμίνη Παραφινέλαιο	↓ της απορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών A,D,E,K

4. Αλληλεπιδράσεις μεταλλικών στοιχείων – φαρμάκων

Γενικά οι αλληλεπιδράσεις μεταλλοστοιχείων – φαρμάκων δεν είναι κλινικά σημαντικές, με εξαίρεση τις περιπτώσεις εκείνες των ατόμων με χρόνιες παθήσεις, κακή θρέψη καθώς και τους ηλικιωμένους.^{19,62,63} Έχουν περιγραφεί τρεις βασικοί τύποι αλληλεπιδράσεων μεταλλικών στοιχείων – φαρμάκων: α) δυσαπορρόφηση (πρωτογενής ή δευτερογενής) του μετάλλου και/ή του φαρμάκου, β) εξάντληση ή κατακράτηση των μεταλλικών στοιχείων και γ) αλληλεπίδραση μεταλλικού στοιχείου – φαρμάκου προκαλούμενη από ταυτόχρονη πρόσληψη αντιόξινων.⁶⁴ Η πρωτογενής δυσαπορρόφηση βασίζεται στο γεγονός ότι το μεταλλοστοιχείο υπόκειται σε άμεση σύνδεση με το φάρμακο μέσω χημικής δέσμευσης (π.χ. χήλωση) ή σε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου στον γαστρεντερικό βλεννογόνο. Η δευτερογενής δυσαπορρόφηση βασίζεται σε επίδραση του φαρμάκου στην φαρμακοδυναμική του μεταλλοστοιχείου.

Η μεγαλύτερη υπεύθυνη φαρμακολογική ομάδα για την εκδήλωση τέτοιων αλληλεπιδράσεων στο γαστρεντερικό σωλήνα είναι τα αντιόξινα. Τα αντιόξινα μπορούν να επηρεάσουν τη διαλυτοποίηση ενός φαρμάκου μέσω μεταβολής του γαστρικού pH καθώς και μέσω του σχηματισμού χηλικών συμπλόκων.^{62,63,65} Το αργίλιο επιπλέον ασκεί μια χαλαρωτική δράση στον λείο γαστρικό μυ προκαλώντας μια καθυστέρηση στο χρόνο γαστρικής κένωσης. Η αύξηση του γαστρικού pH οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση του ασβεστίου, σιδήρου, μαγνησίου και ψευδαργύρου.⁶⁶

Τουλάχιστον 6 βασικά μεταλλικά στοιχεία και άλλα τόσα ιχνοστοιχεία θεωρούνται απαραίτητα για τις φυσιολογικές διεργασίες του οργανισμού. Λόγω της σχετικής αφθονίας τους στις προσλαμβανόμενες τροφές, μεταλλικά στοιχεία όπως νάτριο, κάλιο, μαγνήσιο, ασβέστιο και φωσφόρος συχνά εμπλέκονται σε αλληλεπιδράσεις με φάρμακα όπως αυτές περιγράφονται στον συγκεντρωτικό Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Αλληλεπιδράσεις μεταλλοστοιχείων - φαρμάκων⁶⁴

Αλληλεπίδραση		Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης				
Φάρμακο	Μεταλλοστοιχείο	Δυσασπορρόφηση		Εξάντληση μετάλλου	Κατακράτηση μετάλλου	Συμμετοχή αντιόξινου
		Πρωτογενής	Δευτερογενής			
Al(OH) ₃	PO ₄	+				
Αμπικιλλίνη	Mg(OH) ₂					+
Αναβολικά στεροειδή	Na				+	
Ασπιρίνη	Fe, K			+		
Ατενολόλη	Al(OH) ₃					+
Ατροπίνη	Al(OH) ₃					+
Δισακοδύλη	K, Na	+				
Χλωροδιαζεποξείδιο	Αντιόξινα					+
Χολεστυραμίνη	Fe	+				
Κολχικίνη	Ca, Fe, K, Na	+				
Κορτικοειδή	Ca		+			
Δικουμαρόλη	Mg(OH) ₂					+
Διγοξίνη	Αντιόξινα					+
Διφωσφονικά	Ca		+			
Οιστρογόνα	Na				+	
Αιθανόλη	Mg, K, Zn			+		
Φουροσεμίδη	Cl, Mg, K, Na, Zn, Ca		+			
Γουανεθιδίνη	Na				+	
Υδραλαζίνη	Na				+	
Υδροχλωροθειαζιδή	Ca, Mg, K, Na, Zn			+		
Ινδομεθακίνη	Fe			+		
Λίθιο	Cu, Na	+				
Μεθοτρεξάτη	Ca	+				
Μεθυλντόπα	Fe	+				
Μεθυλντόπα	Na				+	
Μετοπρολόλη	Al(OH) ₃					+
Παραφινέλαιο	Ca, PO ₄ , K	+				
Ναπροξένη	Αντιόξινα					+
Νεομυκίνη	Ca, Fe, K, Na	+				
Νιτροφουραντοΐνη	Mg					+
Αντισυλληπτικά per os	Αντιόξινα					+
Πενικιλλαμίνη	Cu, Fe, PO ₄ , Na, Zn	+				
Φαινοβαρβιτάλη	Ca, Mg		+			
Φαινυτοΐνη	Ca, Mg		+			
Πριμιδόνη	Ca		+			
Κινιδίνη	Al(OH) ₃					+
Τετρακυκλίνες	Ca, Fe, Mg, Zn	+				
Τριαμετερένη	K				+	

5. Αλληλεπιδράσεις φυσικών προϊόντων – φαρμάκων

Η χρήση φυσικών προϊόντων ως διαιτητικών συμπληρωμάτων είναι πλέον πολύ διαδεδομένη. Σε μια έρευνα που έλαβε χώρα στις Η.Π.Α μεταξύ ατόμων υπό κάποιου είδους φαρμακευτικής αγωγής, το 18.4% ανέφερε ταυτόχρονη χρήση τουλάχιστον ενός φυσικού προϊόντος ή βιταμινούχου σκευάσματος υψηλής περιεκτικότητας.⁶⁷ Στην ίδια έρευνα το 61.5% των ατόμων που χρησιμοποιούσαν μη συμβατικές θεραπείες δεν το ανέφεραν στους θεράποντες ιατρούς τους. Σε άλλη έρευνα που έλαβε χώρα στη Μεγάλη Βρετανία, το 26% των ατόμων που έκαναν χρήση κάποιου βοτάνου θα συμβουλευόνταν τον οικογενειακό τους γιατρό για κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια προερχόμενη από κάποιο συμβατικό, μη συνταγογραφούμενο φάρμακο, όχι όμως και για κάποια παρόμοια ανεπιθύμητη ενέργεια προερχόμενη από τη χρήση κάποιου βοτάνου.⁶⁸

Οι αλληλεπιδράσεις φυσικών προϊόντων – φαρμάκων βασίζονται στις ίδιες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αρχές που βασίζονται και οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου – φαρμάκου. Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα αποτελεί η αναντιστοιχία μεταξύ των περιεχόμενων συστατικών ενός σκευάσματος φυσικού

προϊόντος και της αναγραφόμενης σύστασης στην ετικέτα στο εξωτερικό της συσκευασίας. Έτσι είναι πολύ πιθανό ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις των φυσικών προϊόντων, στην πραγματικότητα να οφείλονται σε εσφαλμένα ταυτοποιημένα φυτά, σε προσμίξεις φαρμακευτικών μορίων, καθώς και σε προσμίξεις βαρέων μετάλλων.⁶⁹

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται συνοπτικά οι κυριότερες τεκμηριωμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φυσικών προϊόντων και φαρμάκων που έχουν περιγραφεί in vivo στον άνθρωπο.

Πίνακας 7. Τεκμηριωμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φυσικών προϊόντων και φαρμάκων^{70,71,72}

Δρόγη	Φάρμακο	Αποτέλεσμα	Σχόλια
Betel nut (<i>Areca catechu</i>)	Προκυκλιδίνη / Φθοριοφαιναζίνη	Ακαμψία, βραδυκίνησια, τρόμος κάτω γνάθου	Οι καρποί του τροπικού αυτού φοινικόδενδρου περιέχουν αρεκολίνη, ένα χολινεργικό αλκαλοειδές που μιμείται τη δράση της ακετυλοχολίνης αντισταθμίζοντας την αντιχολινεργική δράση της προκυκλιδίνης
Τσίλι (<i>Capsicum spp</i>)	Αναστολείς MEA	Αυξημένος βήχας	Η καψαϊκίνη εξαντλεί τα αποθέματα της ουσίας P
Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	Βαρφαρίνη	Αυξημένο INR, παράταση PT/PTT	Το Danshen (είδος φασκόμηλου) περιέχεται επίσης σε ορισμένες μάρκες τσιγάρων
Devil's claw Αρπαγόφυτο (<i>Harpagophytum procumbens</i>)	Βαρφαρίνη	Αυξημένη υποπροθρομβιναιμική δράση (↑ INR, PT)	Το αρπαγόφυτο παρουσιάζει επίσης ποικίλη χρονότροπη και ινότροπη δράση και ως εκ τούτου πρέπει να αποφεύγεται από ασθενείς υπό αντιαρρυθμικά φάρμακα
	Αντιδιαβητικά per os	Επίταση υπογλυκαιμικής δράσης	
Dong quai - Αγγελική (<i>Angelica sinensis</i>)	Αντιπηκτικά Αντιαιμοπεταλιακά	Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας (↑ INR, PT)	Η δρόγη της αγγελικής περιέχει κουμαρίνες
Σκόρδο (<i>Allium sativum</i>)	Αντιπηκτικά Αντιαιμοπεταλιακά	Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας (↑ INR, PT)	Το σκόρδο θεωρείται ότι κατέχει κάποια ενδογενή αντιπηκτική δράση. Μετεγχειρητική αιμορραγία και αυτόματο επισκληρίδιο αιμάτωμα έχουν αναφερθεί από χρήση μόνο του σκόρδου.
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Αντιπηκτικά Αντιαιμοπεταλιακά	Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας (↑ INR, PT)	Οι περιεχόμενοι γιγκολίδες αποτελούν ισχυρούς αναστολείς του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF). Έχουν αναφερθεί περιστατικά ενδοκράνιας αιμορραγίας και αυτόματου υφαίματος.
Ginseng (<i>Panax spp</i>)	Αναστολείς MAO (φαινελζίνη κ.ά)	Αϋπνία, πονοκέφαλος, τρόμος, μανία	Πιθανή συνέργεια των περιεχόμενων γιγκενοσιδίων με τους αναστολείς MAO
	Αντιδιαβητικά per os, ινσουλίνη	Επίταση της υπογλυκαιμικής δράσης	Το Ginseng θεωρείται ότι κατέχει κάποια ενδογενή υπογλυκαιμική δράση
	Αλκοόλ	Μείωση επιπέδων αλκοόλ στο πλάσμα	Πιθανή αύξηση της δραστηριότητας των ενζύμων μεταβολισμού της αλκοόλης
Σιβηριανό ginseng (<i>Eleutherococcus senticosus</i>)	Διγοξίνη	Ψευδώς αυξημένα επίπεδα διγοξίνης στο πλάσμα	Οι περιεχόμενοι ελευθεροσιδές της δρόγης προκαλούν παραμπόδιση στην αναλυτική μέθοδο προσδιορισμού της διγοξίνης
Ginger (<i>Zingiber officinalis</i>)	Αντιπηκτικά (βαρφαρίνη κ.λ.π)	Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας	Το Ginger θεωρείται ισχυρός αναστολέας της συνθετάσης της θρομβοξανής
Kava (<i>Piper methysticum</i>)	Λεβοντόπα	Αυξημένη συχνότητα παρκινσονικών συμπτωμάτων (π.χ. off- periods)	Υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ λεβοντόπα και kava για την ντοπαμίνη
	Βενζοδιαζεπίνες Βαρβιτουρικά Αλκοόλ	Επίταση κατασταλτικής δράσης επί του Κ.Ν.Σ.	Αθροιστική κατασταλτική δράση λόγω συνέργειας
Guar gum (E412) (<i>Cyamopsis tetragonolobus</i>)	Μετφομίνη, γλιβενκλαμίδη Φαινοξυμεθυλπενικιλίνη Τριμεθοπρίμη Διγοξίνη	Μειωμένη απορρόφηση των φαρμάκων	Το Guar gum είναι ένας υψηλού MB πολυσακχαρίτης (γνωστός στη χημεία τροφίμων ως σταθεροποιητής με τον κωδικό E412) και επιταχύνει τη γαστρική κένωση
Karela (<i>Momordica charantia</i>)	Χλωροπροπαμίδη	Επίταση υπογλυκαιμικής δράσης	Η καρέλα ή βάλασμο μήλου (τροπικό οπωροκηπευτικό) μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα

Γλυκύρριζα (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Πρεδνιζολόνη	Η γλυκυρριζίνη μειώνει την κάθαρση, αυξάνει την AUC και τα επίπεδα πλάσματος της πρεδνιζολόνης	Η περιεχόμενη γλυκυρριζίνη αναστέλλει τον ηπατικό μεταβολισμό της πρεδνιζολόνης
	Αντισυλληπτικά per os	Υπέρταση, οίδημα, υποκαλιαμία	Οι γυναίκες αναφέρονται ως περισσότερο ευαίσθητες στη δράση της γλυκύρριζας
Ψύλλιο (<i>Plantago ovata</i>)	Λίθιο	Μειωμένα επίπεδα λιθίου	Μειωμένη απορρόφηση λιθίου από το γαστρεντερικό ή αυξημένη απέκκριση από τους νεφρούς λόγω υψηλού περιεχομένου του σκευάσματος σε νάτριο
St John's wort Υπερικό (<i>Hypericum perforatum</i>)	Βαρφαρίνη Κυκλοσπορίνη Διοξίνη Ινδιναβίρη Θεοφυλλίνη Μιδαζολάμη Αμιτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη Αντισυλληπτικά per os	Μειωμένα επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα	Το υπερικό προκαλεί αύξηση του ηπατικού μεταβολισμού των εν λόγω φαρμάκων λόγω πρόκλησης ενζυμικής επαγωγής
	SSRI's (παροξετίνη, σερτραλίνη) Νεφαζοδόνη	Ήπιο σύνδρομο σεροτονίνης	Αθροιστική δράση στην επαναπρόσληψη σεροτονίνης
	Τετρακυκλίνες, χημειοθεραπευτικά	Αυξημένη πιθανότητα φωτοευαισθησίας	Το υπερικό θεωρείται ότι κατέχει κάποια ενδογενή φωτοευαισθητοποιητική δράση
Tamarind (<i>Tamarindus indica</i>)	Ασπιρίνη	Αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα και επίπεδα ασπιρίνης	Το Tamarind χρησιμοποιείται ως τρόφιμο και ως φάρμακο
Βαλεριάνα (<i>Valeriana officinalis</i>)	Κατασταλτικά Κ.Ν.Σ., αλκοόλ	Επίταση της κατασταλτικής δράσης	Αθροιστική κατασταλτική δράση επί του ΚΝΣ
Υοχιμβίνη (<i>Pausinystalia yohimbe</i>)	TCA's, SSRI's	Αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης	Η υοχιμβίνη από μόνη της μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, σε συνδυασμό όμως με αντικαταθλιπτικά απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις υοχιμβίνης. Το αποτέλεσμα είναι ισχυρότερο σε υπερτασικούς από ότι σε νορμοτασικούς ασθενείς.

MEA = Μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης

MAO = Αναστολείς μονοαμινοξειδόσας

INR = International Normalised Ratio

PT = Χρόνος προθρομβίνης

PTT = χρόνος μερικής θρομβοπλαστικής

ΗΚΓ = Ηλεκτροκαρδιογράφημα

AUC = εμβαδό επιφάνειας κάτω από την φαρμακοκινητική καμπύλη συγκέντρωσης/χρόνου

6. Ιδιαίτερα σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και προσλαμβανόμενων διαιτητικών στοιχείων

- Αλληλεπίδραση οινόπνεύματος – φαρμάκων

Η κατανάλωση οινόπνεύματος (αιθυλικής αλκοόλης) μαζί με φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να προκαλέσει σημαντική μεταβολή (ενίσχυση ή εξασθένηση) της φαρμακολογικής δράσης ανάλογα του τύπου του συγχορηγούμενου φαρμάκου καθώς και της διάρκειας (οξείας ή χρόνιας) λήψης οινόπνεύματος. Αν και η ενδεδειγμένη παράθεση όλων των πιθανών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων του οινόπνεύματος ξεφεύγει από τους σκοπούς της παρούσας ανασκόπησης, αναφέρονται παρακάτω ορισμένες πολύ σημαντικές αλληλεπιδράσεις της αιθυλικής αλκοόλης με φαρμακευτικές ουσίες.

Η κατανάλωση αλκοόλ μαζί με αγχολυτικά ή ηρεμιστικά φάρμακα του τύπου των βενζοδιαζεπινών ή βαρβιτουρικών επιτείνει την φαρμακολογική δράση των εκπροσώπων των παραπάνω φαρμακευτικών κατηγοριών με αποτέλεσμα την ιδιαίτερα σημαντική ενίσχυση της κατασταλτικής τους δράσης επί του Κ.Ν.Σ. Αυτό είναι αποτέλεσμα τόσο αθροιστικής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης (το αλκοόλ διαθέτει κατασταλτική επίδραση επί του Κ.Ν.Σ.), όσο και φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης λόγω της αναστολής των ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων και κατά συνέπεια της μειωμένης ηπατικής κάθαρσης.⁷³

Οι διαβητικοί ασθενείς πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί καθότι η κατανάλωση οινόπνευματωνδών ποτών προκαλεί (μέσω της καταστολής της γλυκονογένεσης) επίταση της δράσης των από του στόματος χορηγούμενων υπογλυκαιμικών φαρμάκων (π.χ. σουλφονουριδίων) καθώς και της ινσουλίνης οδηγώντας σε κλινικά σημαντική ελάττωση της γλυκόζης του αίματος.⁷⁴

Οι ψωριασικές γυναίκες που βρίσκονται υπό θεραπεία με ακιτρετίνη πρέπει να αποφεύγουν παντελώς τη λήψη οινόπνεύματος ακόμη έως και 2 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας δεδομένου ότι το αλκοόλ επάγει τη βιομετατροπή της ακιτρετίνης σε ετρετινάτη η οποία λόγω του πολύ μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής της μπορεί να παραμείνει έως και 2-3 χρόνια στον οργανισμό προτού αποβληθεί πλήρως.⁷⁵ Τόσο η ακιτρετίνη όσο και η ετρετινάτη διαθέτουν ισχυρές τερατογόνες ιδιότητες.

Στην περίπτωση του χρόνιου αλκοολισμού το οινόπνευμα προκαλεί αντίθετα επαγωγή των ενζυμικών υποστρωμάτων του ήπατος με αποτέλεσμα τον ταχύτερο μεταβολισμό των ηπατικά μεταβολιζόμενων φαρμάκων, γεγονός που οδηγεί συχνά στην ανάγκη χορήγησης μεγαλύτερων δόσεων φαρμάκων προκειμένου να επιτευχθούν οι επιθυμητοί θεραπευτικοί στόχοι.

Αντίδραση δισουλφιδράμης

Η αντίδραση δισουλφιδράμης παρατηρείται εντός λίγων μόνο λεπτών από τη λήψη αλκοόλ σε άτομα που βρίσκονται υπό συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή (Πίνακας 8).

Η αιθανόλη μεταβολίζεται φυσιολογικά στο ήπαρ πρώτα σε ακεταλδεΐδη από την αλκοολική αφυδρογονάση και κατόπιν σε οξικό οξύ από ένα άλλο ηπατικό ένζυμο, την ακεταλδεΐδική αφυδρογονάση.

Η δισουλφιδράμη αναστέλλει την αλδεΐδική αφυδρογονάση με αποτέλεσμα τη συσσώρευση ακεταλδεΐδης στο αίμα προκαλώντας σε λίγα μόνο λεπτά από τη λήψη της αιθανόλης ερυθρότητα, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, πόνο στο στήθος, ναυτία, έμετο, υπόταση, και σύγχυση. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις και πιο ευάλωτους ασθενείς μπορεί να προκληθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμία, καταστολή του αναπνευστικού, ακόμη και θάνατος. Η αντίδραση δισουλφιδράμης μπορεί να λάβει χώρα έως και 2 εβδομάδες από τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής (αν και συνήθως ο κίνδυνος είναι αυξημένος τις πρώτες 4-7 ημέρες). Αντίδραση δισουλφιδράμης μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και εξαιτίας των περιεχόμενων μικροποσοτήτων οινόπνεύματος σε στοματοπλύματα, συγκεκριμένα τρόφιμα και φαρμακευτικά σκεύασμα.⁷⁶

Λόγω των παραπάνω δυσάρεστων συνεπειών, η δισουλφιδράμη από μόνη της ως φαρμακευτική ουσία είχε χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν στην αντιμετώπιση του χρόνιου αλκοολισμού προκειμένου οι αλκοολικοί να εξαναγκάζονται σε αποχή από την κατανάλωση οινόπνεύματος.

Πίνακας 8. Φάρμακα που προκαλούν αντίδραση δισουλφιδράμης

Κεφαλοσπορίνες:	Κεφαμανδόλη
Νιτροϊμιδαζόλια:	Μετρονιδαζόλη
Νιτροφουράνια:	Νιτροφουραντοΐνη
Υπογλυκαιμικά σουλφοναμίδια:	Τολβουταμίδη Χλωροπροπαμίδη
Διάφορα:	Χλωραμφαινικόλη Χλωράλη Προκαρβαζίνη

- Αντίδραση τυραμίνης

Η χορήγηση φαρμάκων – αναστολέων της μονο-αμινοξειδάσης (ΜΑΟ) επιφέρει σημαντικές αλλαγές στην ικανότητα του οργανισμού να διαχειριστεί κατάλληλα τις ενδογενείς και εξωγενείς βιογενείς αμίνες και να ανταποκριθεί φυσιολογικά σε ένα πλήθος φαρμακευτικών μορίων.⁷⁷ Τα φάρμακα αυτά (Πίνακας 9) έχοντας την ικανότητα αναστολής των μονοαμινοξειδασών Α και Β του οργανισμού, προκαλούν τελικά τη συσσώρευση και την αδυναμία καταβολισμού τόσο των ενδογενών αμινών (επινεφρίνη, ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη και σεροτονίνη), όσο και εξωγενών αμινών προερχόμενων από τις τροφές όπως η τυραμίνη. Αποτέλεσμα της παραπάνω συσσώρευσης είναι η πρόκληση αγγειοσυσπαστικού επεισοδίου που μπορεί να φτάσει έως και σοβαρή υπερτασική κρίση.

Πίνακας 9. Φάρμακα που αναστέλλουν την δράση των μονο- και διαμινοξειδασών

Ανικαταθλιπτικά (ΜΑΟ-Ι):	Μοκλοβεμίδη
Αντιπαρκινσονικά:	Σελεγιλίνη
Αντιμικροβιακά:	Ισονιαζίδη
Αντινεοπλασματικά:	Προκαρβαζίνη

Ως κύρια εξωγενής αμίνη για την πρόκληση υπερτασικής κρίσης έχει ενοχοποιηθεί η τυραμίνη η οποία περιέχεται σε ορισμένες τροφές (Πίνακας 10) - κυρίως σε τυριά και προϊόντα μαγιάς που χρησιμοποιούνται ως συμπληρώματα διατροφής. Γενικά η τυραμίνη βρίσκεται σε τροφές που έχουν υποστεί κάποιου είδους ζύμωση (τυριά, κόκκινα κρασιά, μπύρα, καθώς και αλλαντικά, ρέγγες, κ.ά) αποτελώντας φυσιολογικό παραπροϊόν του μεταβολισμού της τυροσίνης. Φυσιολογικά η τυραμίνη των τροφίμων απαμινώνεται γρήγορα από τις μονοαμινοξειδάσες του οργανισμού. Στην περίπτωση λήψης των παραπάνω φαρμάκων – αναστολέων της μονο-αμινοξειδάσης, η τυραμίνη συσσωρεύεται στον οργανισμό με ενδεχόμενο την έκλυση υπερτασικής κρίσης. Ακόμη και μικρές σχετικά ποσότητες τροφής με τυραμίνη είναι επικίνδυνες δεδομένου ότι 10mg τυραμίνης μπορούν να προκαλέσουν αξιοσημείωτο αγγειοσυσπαστικό επεισόδιο, ενώ 25mg μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή υπερτασική κρίση.⁷⁸

Τα συμπτώματα της υπερτασικής κρίσης, που συνήθως εμφανίζονται εντός 30-90 λεπτών από τη λήψη της τροφής, είναι κεφαλαλγία ινιακής χώρας, αυχενική δυσκαμψία, ναυτία, έμετος, εφίδρωση, ταχύπνοια και απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ενδοκράνια αιμορραγία και θάνατος. Δεδομένου ότι η αναστολή της μονο-αμινοξειδάσης μπορεί να διαρκέσει μέχρι και δύο εβδομάδες από τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ιδιαίτερα για την αποφυγή σχετικών φαρμάκων και τροφών για το παραπάνω χρονικό διάστημα. Στον Πίνακα 7 παρουσιάζεται η συνιστώμενη διαίτα αποφυγής τυραμίνης για ασθενείς που λόγω

της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντίδρασης τυραμίνης.

Πίνακας 10. Δίαιτα αποφυγής τυραμίνης

Τροφές που πρέπει να αποφεύγονται	Τροφές που μπορούν να καταναλωθούν με προσοχή	Τροφές με ανεπαρκή στοιχεία για σύσταση περιορισμού της κατανάλωσής τους
Τυρί Καπνιστά ή παστά ψάρια Μη φρέσκα κρέατα, εντόσθια Κρασί κιάντι και βερμούτ Κουκιά Εκχυλίσματα κρέατος Εκχυλίσματα μαγιάς - μαγιά μπύρας Αλλαντικά Λάχανο τουρσί Μπύρα και προϊόντα ζύθου	Αβοκάντο Βατόμουρα Φυστίκια Σοκολάτα Κόκκινα και λευκά κρασιά Απεσταγμένα οινοπνευματώδη Σάλτσα σόγιας Γιαούρτι και κρέας από μη παστεριωμένο γάλα	Φρέσκα ψάρια Κονσερβοποιημένα σύκα Μανιτάρια Αγγούρια Γλυκό καλαμπόκι Φρέσκος ανανάς Dressings σαλατών Σταφίδες Τοματοχυμός Κάρι σε σκόνη Βρασμένα αυγά Cottage cheese

Συμπέρασμα

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων – τροφής διαδραματίζουν έναν εξίσου σημαντικό ρόλο με τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκου – φαρμάκου, γεγονός που αποκτά ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον σε χρόνια νοσήματα ασθενών. Πολλά απρόσμενα κλινικά προβλήματα παρουσιαζόμενα τόσο κατά τη φάση της εσωτερικής νοσηλείας όσο και εξωνοσοκομειακής θεραπείας των ασθενών, έχουν ως έρεισμα μια αντίδραση αλληλεπίδρασης φαρμάκου – φαρμάκου ή/και φαρμάκου – τροφής, γεγονός που πρέπει να υποψιάζει ιδιαίτερα τον κλινικό γιατρό όσο ο αριθμός των χορηγούμενων φαρμάκων αυξάνει. Παράλληλα, ο ρόλος και το καθημερινό έργο των κλινικών φαρμακοποιών και κλινικών διαιτολόγων στις νοσηλευτικές μονάδες αλλά και στην εξωτερική παρακολούθηση των ασθενών, καθίσταται ολοένα πιο σύνθετο και πολυσχιδές. Σίγουρα όμως η εποικοδομητική συνεργασία των παραπάνω επιστημόνων με το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό συμβάλλει θετικά και αποφασιστικά στην βέλτιστη τελική έκβαση της αποθεραπείας των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Trovato A, Nhulicek DN, Midtling JE. Drug-nutrient interactions. *Am Family Physician* 1991; 44:1651-1658
2. Hathcock JN. Nutrient-drug interactions. *Clin Geriatric Med*. 1987; 3:297-307
3. Roe DA. Drug and nutrient interactions in the elderly diabetic. *Drug-Nutr Interact* 1988; 5:195-203
4. Roe DA. Drug and nutrient interactions in elderly cardiac patients. *Drug-Nutr Interact* 1988; 5:205-212
5. Montgomery RK, Buller HA, Rings EHHM et al. Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase-phlorizin hydrolase. *FASEB J* 1991; 5:2824-2832
6. Kitler ME. Clinical trials and transethnic pharmacology. *Drug safety* 1994; 11:378-391
7. Skaar DJ. Drug-nutrient interactions: implications for pharmaceutical care. *Partn Pharm Care* 1991;11-19
8. Alsanad SM, Williamson EM, Howard RL. Cancer patients at risk of herb/food supplement-drug interactions: a systematic review. *Phytother Res*. 2014 Dec;28(12):1749-55.
9. Roe DA. Therapeutic significance of drug-nutrient interactions in the elderly. *Pharmacol Rev* 1984; 36:109S-122S
10. Roe DA. Drug and food interactions as they affect the nutrition of older individuals. *Aging Clin Exp Res* 1993;5:51-53
11. Roe DA. Medications and nutritions in the elderly. *Primary Care* 1994;21:135-147
12. Lee CR, McKenzie CA, Mantooth R. Food and drug interactions. *US Pharmacist* 1991; May:44-58
13. Hatchcock JN. Metabolic mechanisms of drug-nutrient interactions. *Fed Proc* 1985;44:124-129
14. Welling PG. Effects of food on drug absorption. *Annu Rev Nutr* 1996; 16:383-415
15. Conway EL, Phillips PA, Drummer OH et al. Influence of food on the bioavailability of a sustained-release verapamil preparation. *J Pharm Sci* 1990; 79:228-231
16. Hoon TJ, Mc Collam PL, Beckman KJ et al. Impact of food on the pharmacokinetics and electrocardiographic effects of sustained release verapamil in normal subjects. *Am J Cardiol* 1992; 70:1072-1076
17. Radulovic LL, Cilla DD, Posvar EL et al. Effect of food on the bioavailability of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:990-994
18. Welling PG. Effects of food on drug absorption. *Pharmacol Ther* 1989; 43: 425-441
19. Smith CH, Bidlack WR. Dietary concerns associated with the use of medications. *J Am Diet Assoc* 1984; 84:901-914
20. Randle NW. Food or nutrient effects on drug absorption: a review. *Hosp Pharm* 1987; 22:694-697
21. Singh BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:213-255
22. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs* 2002; 62:1481-1502
23. Tatro DS. *Drug Interaction Facts; Facts & Comparisons*; 2015
24. *Drug Facts and Comparisons*, Lippincott Williams & Wilkins; 2016
25. Reents S, Seymour J. *Clinical Pharmacology (v.2.07)*. Gold Standard Multimedia Inc., producers, Tampa, FL; 2002
26. Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32:403-425
27. Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC et al. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. *Pharm Res* 1990; 7:756-761
28. Ingwersen SH, Mant TG, Larsen JJ. Food intake increases the relative oral bioavailability of vanoxerine. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35:308-310
29. Mao CC, Jacobson ED. Intestinal absorption and blood flow. *Am J Clin Nutr* 1970; 23:820-823
30. McLean AJ, McNamara PJ, DuSouich P et al. Food, splanchnic blood flow, and bioavailability of drugs subject to first-pass metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24:5-10
31. McLean AJ, Isbister C, Bobik A et al. Reduction of first-pass hepatic clearance of propranol by food. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:31-34
32. Efthymiopoulos C, Bramer SL, Maroli A. Effect of food and gastric pH on the bioavailability of grepafloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33 Suppl. 1:18-24

-
33. Lee LJ, Hafkin B, Lee ID et al. Effects of food and sucralfate on a single oral dose of 500 milligrams of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2196-2200
 34. Hooper WD, Dickinson RG, Eadie MJ. Effect of food on absorption of lomefloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:499-503
 35. Hoyumpa AM, Schenker S. Major drug interactions: effect of liver disease, alcohol and malnutrition. *Annu Rev Med*. 1982; 33:113-149
 36. Duarte J, Moreno C, Coria F et al. Efficacy of the protein redistribution diet (PRD) in the antiparkinsonian effect of L-dopa. *Neurologia* 1993; 8:248-251
 37. Chan WK, Nguyen LT, Miller VP et al. Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3A4 by grapefruit juice and red wine. *Life Sci* 1998; 62:135-142
 38. Edwards DJ, Bellevue III FH, Woster PM. Identification of 6',7'-dihydroxybergamottin a cytochrome P450 inhibitor, in grapefruit juice. *Drug Metab Dispos* 1996; 24:1287-1290
 39. Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME et al. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab Dispos* 1997; 25:1228-1233
 40. Fukuda K, Ohta T, Yamazoe Y. Grapefruit component interacting with rat and human P450 CYP3A: possible involvement of non-flavonoid components in drug interaction. *Biol Pharm Bull* 1997; 20:560-564
 41. Lundahl J, Regardh CG, Edgar B et al. Effects of grapefruit juice ingestion – pharmacokinetic and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52:139-145
 42. Grundy JS, Eliot LA, Kulmatycki KM et al. Grapefruit juice and orange juice effects of the bioavailability of nifedipine in the rat. *Biopharm Drug Dispos* 1998; 19:175-183
 43. Lamy PP. Effects of diet and nutrition on drug therapy. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30(Suppl 11):S99-112
 44. Frier BM, Scott RD. Osteomalacia and arthropathy associated with prolonged abuse of purgatives. *Br J Clin Pract* 1977; 31(1-3):17-19
 45. Insogna KL, Bordley DR, Caro JF et al. Osteomalacia and weakness from excessive antacid ingestion. *JAMA* 1980; 244:2544-2546
 46. Smith CH, Bidlack WR. Food and drug interactions. *Food Technol*. 1982; 36:99-103
 47. Halsted CH, Gandhi G, Tamura T. Sulfasalazine inhibits the absorption of folates in ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 1981; 305:1513-1517
 48. Ansell JE, Kumar R, Deykin D. The spectrum of vitamin K deficiency. *JAMA* 1977; 238:40-42
 49. Gilman AG, et al., eds. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 7th ed. New York: Mac-Millan Publishers, 1985; 30:145-155.
 50. Lambie DG, Johnson RH. Drugs and folate metabolism. *Drugs* 1985; 30:144-155
 51. Baylis EM, Crowley JM, Preece JM et al. Influence of folic acid on blood-phenytoin levels. *Lancet* 1971; 1(7689):62-64
 52. Biehl JP, Vilter RW. Effect of isoniazid on Vitamin B6 metabolism: its possible significance in producing isoniazid neuritis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1954; 85:389-392
 53. Raskin NH, Fishman RA. Pyridoxine-deficiency neuropathy due to hydralazine. *N Engl J Med*. 1965; 273:1182-1185
 54. Nicholls MG. Interaction of diuretics and electrolytes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65:17E-21E
 55. Roe DA. Interactions between drug and nutrients. *Med Clin North Am* 1979; 63:985-1007
 56. Sartori S, Nielsen I, Tassinari D et al. Changes in intracellular magnesium concentrations during cisplatin chemotherapy. *Oncology* 1993; 50:230-234
 57. Munro HN, Suter PM, Russell RM. Nutritional requirements of the elderly. *Annu Rev Nutr* 1987; 7:23-49
 58. Katz NL, Dejean A. Interrelationships between drugs and nutrients. *Pharmindex* 1985; Dec; 9-15

-
59. Christakis P. Part II: drug interactions-nutrients, vitamins, foods. *Pharmacy Times* 1983; Nov:68-79
 60. Roe DA. Effects of drugs on nutrition. *Life Sci* 1974; 15:1219-34
 61. Thomas JA, Markovac J. Aspects of neural tube defects: a minireview. *Toxic Substances J.* 1994;13:303-12
 62. Hussar DA. Drug interactions in the older patient. *Geriatrics.* 1988; 43:20-30
 63. Hanstein PD, Horn JR. *Drug interactions*, 6th ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1989
 64. Murray JJ, Healy MD. Drug-mineral interactions: a new responsibility for the hospital dietitian. *J Am Diet Assoc* 1991; 91:66
 65. Cardinale V. Stemming the tide of polymedicine. *Drug Top* 1988; 132:36-41
 66. D'Arcy PF, McElroy JC. Drug interactions in the gut involving metal ions. *Rev Drug Metab Drug Interact* 1985; 5:83-99
 67. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-97. *JAMA* 1998; 280:1569-75
 68. Barnes J, Mills SY, Abbott NC, et al. Different standards for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face to face interviews with 515 users of herbal remedies. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:496-500
 69. But PP-H. Herbal poisoning caused by adulterants or erroneous substitutes. *J Trop Med Hyg* 1994; 97:371-74
 70. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355:134-38
 71. *Stockley's Drug interactions*, 11th ed. London, Pharmaceutical Press, 2016
 72. Fetrow CW, Avila JR. *Professional's handbook of complementary & alternative medicines*, 2nd ed. Pennsylvania, USA, Springhouse, 2001
 73. Rubin E, Beattie DS, Lieber CS. Effects of ethanol on the biogenesis of mitochondrial membranes and associated mitochondrial functions. *Am J Med* 1970; 49:801.
 74. Seltzer H. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:163-183
 75. Maier H, Honigsmann H. Concentration of etretinate in plasma and subcutaneous fat after long-term acitretin. *Lancet* 1996; 348:1107.
 76. Saitz R, O'Malley SS. Pharmacotherapies for alcohol abuse. With-drawal and treatment. *Med Clin North Am* 1997; 81:881-907
 77. Leipzig RM, Mendelowitz A. Adverse psychotropic drug interactions. In: Kane JM, Lieberman JA, eds. *Adverse Effects of Psychotropic Drugs*. New York: Guilford Press; 1992:13-76
 78. Neil JF, Licata SM, May SJ et al. Dietary noncompliance during treatment with tranylcypromine. *J Clin Psychiatry* 1979; 40:33-37