

PRIMERI IZ PRAKSE (VPLIV HRANE NA JEMANJE ZDRAVIL)

EVERYDAY PRACTICE (EFFECT OF FOOD ON MEDICATION ADMINISTRATION)

AVTOR / AUTHOR:

Janez Toni, mag.farm.

Klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: janez.toni@klinika-golnik.si

1 UVOD

V vsakdanjem delu v lekarnah in bolnišnicah se farmacevti pogosto srečujemo z vprašanji, kako ravnati v primerih, ki niso popolnoma jasni. Kaj narediti, če ima bolnik ob jemanju zdravila, ki ga sicer mora jemati na tešče, v želodcu neprijeten občutek? Ali lahko zdravilo vseeno vzame z manjšim obrokom ali pa raje tvegamo, da bo zaradi tega neprijetnega občutka prenehal z jemanjem zdravila?

Navodila za jemanje zdravil so navedena v Povzetkih glavnih značilnosti zdravil in so osnova za kakovostno svetovanje bolnikom o pravilnem jemanju zdravil. Za magistre

POVZETEK

Navodila o jemanju zdravil glede na hrano so navadno podana v Povzetku glavnih značilnosti zdravil, manjka pa obrazložitev in ovrednotenje posledic neupoštevanja teh navodil. V prispevku so predstavljeni trije primeri iz vsakdanje prakse, podkrepjeni s podatki posameznih študij in ocenjenimi posledicami ravnanja v nasprotju z navodili, in sicer sočasno jemanje ciprofloksacina in kalcija oziroma železa, jemanje acetilsalicilne kisline v gastrorezistentni obliki pred jedjo in jemanje inhibitorjev protonske črpalke s hrano.

KLJUČNE BESEDE:

ciprofloksacin, acetilsalicilna kislina, inhibitorji protonske črpalke.

ABSTRACT

Instructions on medication ingestion regarding food are usually included in the Summary of Product Characteristics. What we are missing is an explanation of the rationale of these instructions and the consequences of non compliance. We have presented three cases from daily practice, supported by scientific data and assessment of consequences in case of non compliance with the instructions; administration of ciprofloxacin and calcium or ferrous, administration of enteric coated aspirin before meals and administration of proton pump inhibitors with meals.

KEY WORDS:

ciprofloxacin, aspirin, proton pump inhibitors.

farmacije je pomembno, da poznamo in razumemo ozadje teh navodil. Tako bo naše svetovanje še bolj praktično, boljše pa bo tudi sodelovanje bolnikov pri zdravljenju.

Pri jemanju zdravil glede na hrano je potrebno razlikovati, ali je problematičen vpliv hrane na absorpcijo zdravilne učinkovine ali pa vpliv hrane na gastrorezistentno oblogo, ki lahko ščiti učinkovino ali pa del prebavnega trakta. Za dobro svetovanje je pomembno poznati pomen gastrorezistentne obloge. V prispevku bodo predstavljeni nekateri pogostejši primeri iz prakse in pregled dela literature. V prispevku niso podani vsi vidiki *pro et contra*, ampak izsledki nekaterih raziskav, ki bodo morda zbudili kritični duh magistror farmacije.



2 PROBLEMATIKA SOČASNEGA JEMANJE CIPROFLOKSACINA IN PRIPRAVKOV S KALCIJEM ALI ŽELEZOM

Ciprofloksacin je flourokinolonski antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje različnih okužb. Za optimalni učinek ciprofloksacina moramo doseči razmerje med površino pod krivuljo plazemskih koncentracij (*ang. area under the curve* - AUC) in minimalnimi inhibitornimi koncentracijami (MIK) > 125 za po Gramu negativne bakterije oziroma >30-50 za po Gramu pozitivne bakterije. MIK za po Gramu negativne bakterije se gibljejo med 0.125 in 1mg/mL. Poudariti velja, da s ciprofloksacinom zelo težko dosežemo dovolj visoke plazemske koncentracije, ki bi bile zadostne za manj občutljive seve ali bi preprečevale razvoj odpornih sevov. (1, 2)

V povzetku glavnih značilnosti zdravila je navedeno, da se ciprofloksacina ne sme jemati hkrati s mlečnimi izdelki (npr. mleko, jogurt) ali pijačami, obogatenimi z minerali (npr. s kalcijem obogaten pomarančni sok), saj to zmanjša njegovo absorpcijo. (3, 4)

V raziskavah, ki so preučevale vpliv kalcija in dvovalentnih kationov na absorpcijo ciprofloksacina velja izpostaviti naslednje izsledke:

- Sočasno uživanje ciprofloksacina s pomarančnim sokom zmanjša maksimalne koncentracije (Cmax) ciprofloksacina za 23 %, pomarančni sok z dodatkom kalcija pa za 41 %. Prav tako se zmanjša AUC za 22 % oziroma 38 %. (5)
- Sočasno uživanje 1200 mg kalcijevega polikarbofila s 400mg ciprofloksacina zmanjša AUC ciprofloksacina za 50 %. (6)
- Sočasno uživanje železovega sulfata zmanjša AUC ciprofloksacina za 57 % in Cmax za 54 %. (7)

Glede na že v osnovi težko doseganje zadostnega AUC za dober antibiotični učinek in pomembnega vpliva kalcija oziroma železa na AUC ciprofloksacina lahko zaključimo, da dvovalentni kationi (kalcij, železo) pomembno vplivajo na učinkovitost zdravljenja s ciprofloksacinom. V primeru jemanja skupaj s temi pripravki bo zaradi zmanjšane AUC ciprofloksacina zdravljenje lahko neučinkovito, s tem pa povzročimo tudi večjo možnost za nastanek proti ciprofloksacinu odpornih sevov. Za učinkovito zdravljenje nujno, da ciprofloksacin in omenjena zdravila bolniki uživajo v primernem razmiku (vsaj 2 ure pred in vsaj 6 ur po pripravkih, ki vsebujejo kalcij ali železo). (8)

3 ANTIAGREGACIJSKI UČINEK ACETILSALICILNE KISLINE V GASTROREZISTENTNI OBLIKI PRED JEDJO – JE TO RES SAMO MIT?

Acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg z gastrozistentno oblogo imamo na slovenskem tržišču dosegljivo v pripravkih z različnimi navodili glede jemanja s hrano. Aspirin protect je najbolje jemati pred jedjo, Cardiopirin pa neodvisno od hrane. (9, 10)

Namen gastrozistentne oblike pri acetilsalicilni kislini je preprečevanje sproščanja acetilsalicilne kisline v želodcu in posledična zaščita želodčne sluznice pred neposrednimi neželenimi učinki acetilsalicilne kisline na želodčno sluznico. (11)

Najbolje vlogo gastrozistentne obloge pri acetilsalicilni kislini za namen antiagregacijskega zdravljenja podaja analiza Walker-ja in sodelavcev (12), ki povzema naslednje:

- Gastrozistentna obloga sicer povzroča manj poškodb želodčne sluznice pri zdravih prostovoljcih v primerjavi z navadno tableto.
- Nobena klinična študija na bolnikih, ki jemljejo acetilsalicilno kislino v katerikoli obliki ni pokazala razlike v pojavnosti krvavitev v prebavnem traktu ali ulceracije. (12)

Prvi odstavek povzetka analize pravi, da je acetilsalicilna kislina z gastrozistentno oblogo bolj varna. Da ta obloga ne razpade v želodcu, bi morali zdravilo res zaužiti pred jedjo. Drugi odstavek povzetka pa nazorno prikaže, da ni dokazov, da ima ta obloga dejanski pomen v smislu manjše pojavnosti neželenih učinkov na želodčno sluznico.

Podobno je povzelo tudi navodilo strokovne skupine v okviru NHS, ki pravi, da ni dovolj dokazov, ki bi utemeljevali uporabo gastrozistentne obloge pri jemanju acetilsalicilne kisline. (13)

Zaključimo lahko, da ni pomembne razlike glede pojavnosti neželenih učinkov na želodčno sluznico pri jemanju acetilsalicilne kisline v gastrozistentni obliki glede na hrano.

4 ALI HRANA RES POMEMBNO VPLIVA NA UČINEK INHIBITORJI PROTONSKE ČRPALKE?

Inhibitorji protonske črpalke (IPČ) so eno izmed najbolj pogosto predpisanih zdravil za zmanjšanje izločanja želodčne kisline. IPČ so predzdravila, ki se aktivirajo ob prisotnosti

protonov. Ciljno mesto aktivacije in delovanja so parietalne celice želodčne sluznice. Gastrozistentna obloga omogoča, da gre IPČ intakten skozi želodec in se sprosti v lumnu črevesja, kjer zaradi manjše kislosti ne pride do pre zgodnje aktivacije. Učinkovina se prenese do parietalnih celic, kjer se ciljno veže na cisteinski del protonske črpalke, in tako doseže zmanjšanje izločanja kisline v želodec. V primeru poškodbe gastrozistentne obloge in izpostavitve IPČ kislemu okolju, bi prišlo do aktivacije v nekaj minutah že v lumnu želodca. Aktivirana oblika bi se neselektivno vezala s cisteinskimi aminokislinami, ki so prisotne v želodčni sluznici, in zdravilo tako ne bi učinkovalo na želenem mestu. (14, 15) Različna zdravila dostopna na tržišču omogočajo različno jemanje ne glede na razmik pri jemanju zdravila in hrane, vsem pa je skupno, da gastrozistentne obloge ne smemo poškodovati. Morebitno poškodovanje gastrozistentne obloge ob aplikaciji zdravil bolnikom, ki težko požirajo, zaradi poškodbe farmacevtske oblike, povzroči predčasno aktiviranje in posledično neučinkovitost IPČ.

Učinek IPČ na izločanje želodčne kisline je povezan z AUC; višja kot je AUC, močnejši bo učinek. Vendar je potrebno poudariti, da so koncentracije IPČ v parietalnih celicah približno 1.000-krat večje v primerjavi s plazemskimi koncentracijami. (16)

Predstavljam nekaj raziskav, ki so preučevale povezavo med jemanjem IPČ in hrano:

- Jemanje esomeprazola v gastrozistentnih kapsulah 15 minut pred obrokom bogatim z maščobami povzroči za približno 25 % nižji AUC kot jemanje 4 ure pred obrokom. Razlika je bolj še očitna pri prvem odmerku. (17)
- Jemanje esomeprazola na tešče podaljša čas, ko je pH v želodcu > 4, za okrog 20 % v primerjavi z jemanjem s hrano. (18)
- Jemanje lansoprazola in omeprazola brez hrane več kot dvakratno podaljša čas, ko je pH želodca < 4, v primerjavi jemanjem obeh učinkovin 15 minut pred obrokom. (19)
- V 2 študijah, kjer so primerjali jemanje lansoprazola na tešče ali s hrano niso ugotovili pomembnega vpliva hrane na učinkovitost lansoprazola. V eni izmed omenjenih študij je bil sicer omeprazol, če so ga zaužili z obrokom, manj učinkovit kot lansoprazol. (20, 21)
- Primerjava vpliva hrane na plazemske koncentracije omeprazola je pokazala, da so razlike znotraj bioekvivalenčnih mej. (22)
- Jemanje pantoprazola v obliki gastrozistentnih tablet skupaj s hrano ne vpliva pomembno na biološko uporabnost, AUC ali maksimalno koncentracijo pantoprazola v plazmi. Poveča se le variabilnost časovnega zamika. (23, 24)

Jemanje IPČ skupaj s hrano torej manj vpliva na njihov učinek kot pa morebitna poškodba gastrozistentne obloge. V primeru poškodbe gastrozistentne obloge IPČ ne bodo učinkoviti, v primeru jemanja IPČ s hrano pa bodo IPČ manj učinkoviti.

5 SKLEP

Pri jemanju ciprofloksacina je pomembno, da se striktno držimo časovnega razmika glede na kalcij in železo. Jemanje acetilsalicilne kisline je lahko neodvisno glede na hrano. Pri jemanju IPČ in hrane, je sicer priporočljivo upoštevati razmik, vendar so nekateri IPČ lahko prav tako učinkoviti, če jih jemljemo skupaj s hrano. Pomembno je, da ne poškodujemo gastrozistentne obloge.

6 LITERATURA

1. Wright DH, Brown GH, Peterson ML, Rotschafer JC. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2000;46(5):669–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11062185>
2. Kuti JL. Optimizing Antimicrobial Pharmacodynamics: a Guide for Your Stewardship Program. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2016;27(5):615–24. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864016300876>
3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ciprobay, Centralna baza zdravil, www.cbz.si, dostop 4.4.2018
4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ciprinol, Centralna baza zdravil, www.cbz.si, dostop 4.4.2018
5. Neuhofer AL, Wilton JH, Victory JM, Hejmanowsk LG, Amsden GW: Lack of Bioequivalence of Ciprofloxacin When Administered with Calcium-Fortified Orange Juice: A New Twist on an Old Interaction. *J Clin Pharmacol*. 2002 Apr;42(4):461-6.
6. Kato R, Ueno K, Imano H, Kawai M, Kuwahara S, Tsuchishita Y, Yonezawa E, Tanaka K.: Impairment of Ciprofloxacin Absorption by Calcium Polycarboxylate. *J Clin Pharmacol*. 2002 Jul;42(7):806-11.
7. Lehto P, Kivisto K, Neuvonen P. The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37(1):82–5.
8. Ciprofloxacin (systemic): Drug information Ciprofloxacin (systemic): Drug information Ciprofloxacin (systemic): Drug information, www.uptodate.com, dostop 3.4.2018
9. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aspirin Protect, Centralna baza zdravil, www.cbz.si, dostop 4.4.2018
10. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cardiopirin, Centralna baza zdravil, www.cbz.si, dostop 4.4.2018

11. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(8):1109–14.
12. Walker J, Robinson J, Stewart J, Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2007;6(4):519–22. Available from: <https://academic.oup.com/icvts/article-lookup/doi/10.1510/icvts.2007.155788>
13. <https://www.sps.nhs.uk/articles/is-there-evidence-to-support-the-use-of-enteric-coated-ec-aspirin-to-reduce-gastrointestinal-side-effects-in-cardiovascular-patients-2/> dostop 4.4.2018
14. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver.* 2017;11(1):27–37.
15. Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharm Educ.* 2006;70(5).
16. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):25–35.
17. Sostek MB, Chen Y, Andersson T. Effect of timing of dosing in relation to food intake on the pharmacokinetics of esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3):386–90.
18. Furuta K, Adachi K, Aimi M, Shimura S, Mikami H, Nishimura N, Ishimura N, Ishihara S, Naora K, Kinoshita Y. Effect of Timing of Proton Pump Inhibitor Administration on Acid Suppression. *Digestion.* 2016;93(2):111–20. doi: 10.1159/000441972. Epub 2015 Dec 4
19. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: Better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(10):1267–72.
20. Moules I, Garret A, Brocklebank D, Oliver S: Gastric acid inhibition by the proton pump inhibitor lansoprazole is unaffected by food). *Dig Dis Sci.* 1997 Oct;42(10):2132–7.;
21. Brummer RJ1, Geerling BJ, Stockbrügger RW.: Initial and chronic gastric acid inhibition by lansoprazole and omeprazole in relation to meal administration. *Dig Dis Sci.* 1997 Oct;42(10):2132–7
22. Thomson ABR, Sinclair P, Matisko A, Rosen E, Andersson T, Olofsson B: Influence of food on the bioavailability of an enteric-coated tablet formulation of omeprazole 20 mg under repeated dose conditions *Can J Gastroenterol Vol 11 No 8 November/December 1997*
23. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Acipam, Centralna baza zdravil, www.cbz.si, dostop 24.4.2018
24. Huber R1, Hartmann M, Bliesath H, Lühhmann R, Steinijans VW, Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996 May;34(5):185–94.