

# **TOIDU JA RAVIMITE KOOSTOIMED: ÜLEVAADE**

Kadri Villemson

Semih Ötles, Ahmet Senturk. FOOD AND DRUG INTERACTIONS: A GENERAL REVIEW Acta Sci. Pol., Technol. Aliment. 13(1) 2014, 89-102.

## **SISUKOKKUVÕTE**

Kuigi on hästi teada ja tuvastatud, et ravimite omavahelised koostoimed eksisteerivad, pole piisavalt palju tunnustatud ja tähelepanu juhitud toidu ja ravimite koostoimetele. Teisest küljest järjest suureneva medikamentide kasutamisega kasvab ka ravimite- toidu/toitainete koostoimete hulk. Lisaks teadlikkusele sellistest koostoimetest, on toidu-ravimi koostoime uuringud kriitilised ka doosi, ajastuse ja vormide määramisel uute ravimite puhul. Ravimi- toidu koostoimed toimuvad mehhaaniliselt läbi muutunud soolesisese transpordi ja metabolismi, või süsteemse jaotuse, metabolismi ja jaotamise. Lisaks on mõnel inimestel suurem risk toidu ja ravimi koostoimetele, neil, kel on toitainetevaene dieet, tõsised terviseprobleemid, rasedad ja lapsed. Selles artiklis antakse edasi baasinformatsioon olulisuse, klassifikatsiooni, transportijat ja ensüümide kohta ravimi-toitainete koostoime puhul ning tuuakse mõned spetsiifilised näited nii ravimitest kui toitainetest ja nende omavahelistest mõjudest.

## **SISSEJUHATUS**

Medikamente kasutatakse tavaliselt akuutsete ja krooniliste haiguste raviks. Tänu ravimiuuringutele ja uuele tehnoloogiale on uued ravimid paljudele inimestele kättesaadavad [Bobroff et al. 2009]. Üldiselt peavad medikamendid vastama olulistele nõuetele. Nad peavad omama äärmuslikult spetsiifilist toimet, omama sama prognoositavat toimet kõigil patsientidel, ei tohi olla mõjutatavad samaaegselt ei toidu ega teiste medikamentide poolt, peavad näitama lineaarset sõltuvust, peavad olema mittetoksilised igas annuses ja vajama ainult ühte annust mõjutamiseks püsiravi [Bushra et al. 2011]. Medikamendid võiksid aidata inimestel elada palju tervemalt. Kuigi ravimeid kirjutatakse välja tihti, on oluline mõista, et neid peab kasutama ettevaatusega [Bobroff et al. 2009].

Esineb liiga palju potentsiaalseid ravimi - toitainete koostoimeid (RTK) tänu patenteeritud ravimite laiaulatuslikule kasutamisele koos laia varieeruvusega toitumisvõimalustes, toitumisharjumustes, toidu koostises ja toidulisandite kasutamises [Boullata and Hudson

2012]. Ravimi - toitaine koostoime on defineeritud kui ravimi või toitaine kineetika või dünaamika muutus või toitumusliku seisundi ohtu seadmine ravimi tarbimise korral. [Braun 2012].

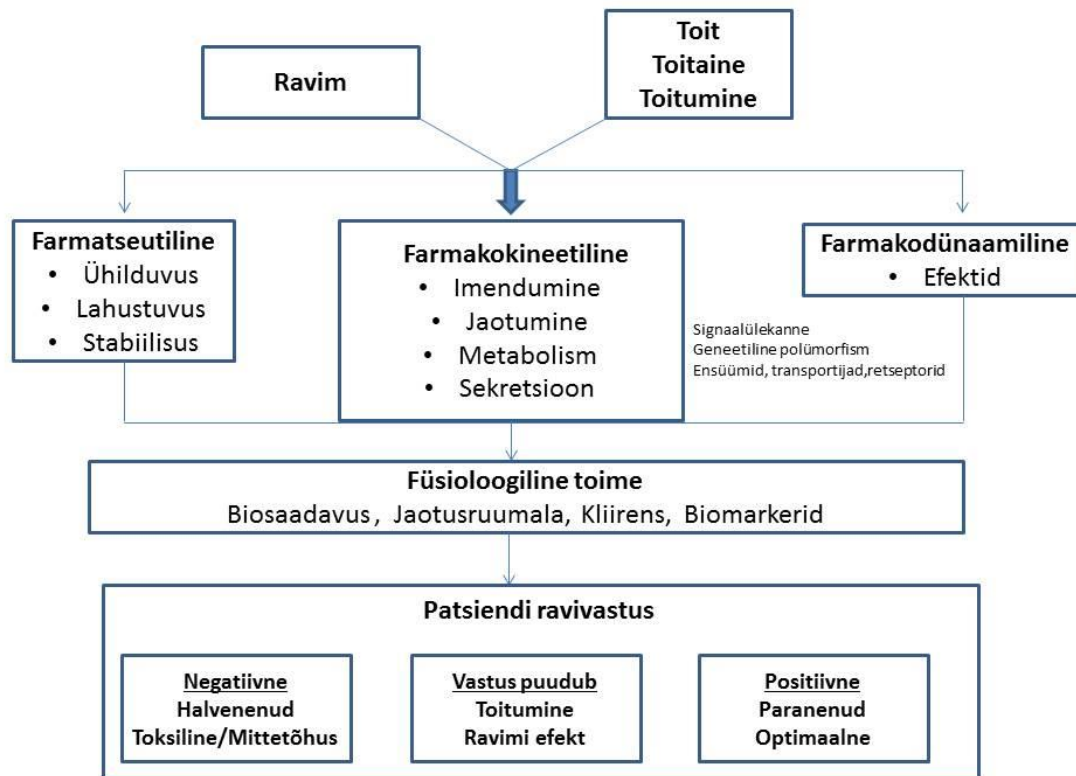
Teine kõikehõlmav definitsioon ravimi-toitaine koostoimele on selline, et see on koostoime tulenevalt füüsilisest, keemilisest, füsioloogilisest või patofüsioloogilisest suhtest ravimi ja toitaine, mitme toitaine, üldse toidu või toitumise vahel [Boullata 2010]. Samaaegne ravimite kasutamine tõstab riski ravimite koostoimele, aga mitte keegi ei tea, millised need kõikide ravimite vahel on. Uurimustööde arv ravimi-toitainete koostoimetest on väga limiteeritud ja paljudel juhtudel on vajalikud tulevased uurimused, kontrollimaks leitud. Kordusuuringud võivad toota konfliktset informatsiooni ja mõnikord disainitakse uuringuid ainult ühele ravimigrupile ning me võime ainult oletada, et ka teistel on sama efekt. Mõned inividid on tundlikumad toitainete kaole kui teised ning nad kannatavad ka rohkem kõrvaltoimete all [Moss 2007]. Ravimi – toidu kõrvaltoime võib nullida ravimi toime, mida püütakse saavutada või vähendab või tugevdab kõrvaltoimeid või võib põhjustada uue kõrvaltoime [FDA 2013].

## **RAVIMI-TOITAININE KOOSTOIME TÜÜBID**

Ravimi-toitaine koostoimeid saab mehhanismi järgi jagada farmatseutiliseks, farmakokineetiliseks ja farmakodünaamiliseks (Skeem 1).

**Farmatseutilised koostoimed** sisaldavad füüsikalisi-keemilisi reaktsioone, mis ilmnevad manustamise vahendist tingituna, nt enteraalsetel toitmisel või seedetrakti valendikus. Need võivad mõjutada ravimi või toitaine biosaadavust. Biosaadavus on tähtis farmakokineetiline parameeter, mis on korrelatsioonis kliinilise efektiga paljudel ravimitel [Bushra et al. 2011]. Näiteks enteraalsete toitelahuste toimele väheneb tsiprofloksatsiini kelatsioon (sidumine) märkimisväärselt [Boullata and Hudson 2012].

Ravimid ja toitained võivad mõjutada signaalülekanne radu, mis lõppkokkuvõttes mõjutavad ravimeid metaboliseerivaid ensüüme ja transportereid läbi retseptorvahendatud geeniekspressiooni. Mida enam on teada, et ravimid toimivad kui substraat, indutseerija või inhibiitor erinevatele transporteritele ja ensüümidele erinevates kudedes, seda selgemaks saab, et otsene või kaudne koostoime toitainetega võib mõjutada neidsamu valke ja seda on võimalik määrata või ette ennustada.



Skeem 1. Ravimi-toitainete koostöö mudel [Boullata and Hudson 2012].

**Farmakokineetilised koostoimed** mõjutavad ravimi või toitainete käitumist organismis ning avaldavad mõju imendumisele, jaotusele, metabolismile ja eritumisele [Lourenço 2001]. **Farmakodünaamilised koostoimed** sisaldavad ravimi kliinilist toimet või toitainete füsioloogilist toimet. Kvalitatiivsed või kvantitatiivsed ravimi toime või toitainete mõju mõõtmised aitavad defineerida farmakodünaamilisi koostoimeid [Boullata 2010].

## KUIDAS RAVIMID TOIMIVAD KEHAS

Saamaks aru toidu/ravimi ja ravimi/toitainete koostoimetest, on tähtis teada, kuidas ravimid organismis töötavad. Suu kaudu manustatud ravim läbib organismis 4 etappi:

1. Etapp. Ravim lahustub maos sobivasse vormi.
2. Etapp. Ravim imendub verre ning ta transporditakse toime avaldamise kohta.
3. Etapp. Organism reageerib ravimile ja ravim täidab oma ülesannet.
4. Etapp. Ravim eritatakse organismist kas neerude, maksa või mõlema kaudu [Bobroff et al. 2009].

## RAVIMI KOOSTOIME RISKIFAKTORID JA TÄHTSUS

Enamik inimesi omavad loodusliku valides ekslikku arvamust, et kõik taimed ja toiduained on ohutud. Ei saa öelda, et see oleks tõde. Ravimeid sihipäraselt võttes võivad teatud taimed ja toiduained avaldada nendega koostoimet, mis võib avalduda tõsistes kõrvaltoimetes. Ekspertid juhivad tähelepanu sellele, et looduslik ei tähenda alati täiesti turvalist. Ravim, mida manustatakse suu kaudu, liigub läbi seedesüsteemi samal viisil kui toit ja taimed. Kui võtta ravimit ja teatud toiduainet samal ajal, siis nad võivad toimida vastastikku, kas vähendades ravimi toimet või vähendades toitainete imendumist. Eriti peaksid jälgima ravimi-toitainete koostoimet kõrge terviseriskiga patsiendid - vanemad inimesed, kes kasutavad rohkem kui 3 ravimit krooniliste haiguste raviks nagu diabeet, hüpertensioon, depressioon, kõrge kolesterool või südamepuudulikkus [Yaheya and Ismail 2009].

Halb toitumuslik seisund võib häirida ravimi metabolismi. Mõnel inimestel on kõrgem risk ravimi-toitainete koostoimeks. Need on inimesed, kel/kes [Zyl 2011]:

- on kahjustunud maksa, neeru või seedeelundite funktsioon
- on piiratud toitumine tänu oma haigusele
- on hiljutine kaalukaotus või dehüdratsioon
- on mitme või prolungeeritud ehk pikatoimelise ravimiga ravi
- kuuluvad äärmustesse oma vanuse tõttu koos vähenenud kehamassi, kehavedelike ja valkude sisaldusega plasmas.

Olgugi, et ravimi-toitainete koostoime mõiste (DNI) omab toob negatiivset kõrvaltähendust, võivad mõned koostoimed avaldada ka **positiivset toimet**. Ravimi-toitainete koostoimet on ekslikult peetud vähem oluliseks kui ravimi-ravimi koostoimet, olgugi see siis kas positiivne või negatiivne. Kuigi algselt ei peetud oluliseks ravimite vahelisi ja ravimi enda koostoimeid, on nüüdseks teada, et patsiendi ravivastus sõltub ravimi jaotumisest ja toimest. Ravimite vaheliste koostoimetega võivad kaasned ka kahjulikud kõrvaltoimed, hospitaliseerimine nende tõttu ning isegi heakskiidetud ravimite tagasivõtmine turult. Mitmete andmebaaside andmetel on näha, et 4 aasta jooksul on saadud 20 miljonilt inimeselt peaaegu 250 000 kõrvaltoime kaebust. Kuigi toitumuslikud haigused kuuluvad hospitaliseeritud patsientide puhul top viie haigusega kaasuva nähtuse hulka, pole DNI nende hulka lisatud. Teadus, mis tegeleb ravimite omavaheliste koostoimetega, on arenenud märkimisväärselt, ta on laialt tunnustatud, tuvastatud ja praktikas kasutatav. Osalt toetab see ravimite väljatöötamise ja registreerimise protsessi. Vastupidine on see ravimi - toitainete koostoimetega, mille olulisuse tunnustamine praktikas on kasvanud palju aeglasemalt. Ravimi väljatöötamise juhistes ei kaasa Ameerika

Toidu ja Ravimiamet (FDA) hinnangut ravimi - toitainete koostoimete kohta. See juhised annab ette kriteeriumid koostoime olulisuse määramiseks (nt biomarkeri või parameetri muutumise määr), nii et seda võiks kasutada ka ravimi-toitainete koostoime korral [Boullata and Hudson 2012].

Kui on märgitud, et risk koostoimeteks on olemas, siis tekivad inimestel sageli kahtlused ravimi puhul seoses sellega, kas neid võtta tühja või täiskõhuga, koos alkoholi joomisega vmt. Neid tegureid kirjeldatakse lühidalt allpool. Ka greibimahl on olnud märkimisväärseks huviobjektiks paljudele teadusuuringutele, mis on seotud ravimite ja toidu koostoimega. Sellepärast on siin eriti oluline mainida greibimahla.

### **Ravimite võtmine tühja- või täiskõhuga**

Mõne ravimi toime võib muutuda, kui me kasutame neid siis kas tühja või täiskõhuga. Lisaks võivad mõned ravimid ärritada magu. Kui maos on toitu, siis see võib vähendada ärritust. Kui ravimi infolehes ei ole juhiseid manustamise kohta, siis peaksid patsiendid küsima oma arstilt või farmatseudilt, kas parem on võtta ravimit tühja kõhuga, toiduga või pärast sööki.

### **Ravimite võtmine koos alkoholi tarbimisega**

Alkohol võib mõjutada ravimi toimimist erineval moel [FDA 2013]:

- neelates ravimit koos alkoholiga
- juues alkoholi pärast ravimi võtmist
- võttes ravimit pärast alkoholi joomist

Alkohol mõjutab keha toimimist ja annab koostoimeid paljude ravimitega. Ta mõjutab paljusid medikamente, eriti antidepressante ja teisi ravimeid, mis mõjutavad nii aju kui närvisüsteemi. Näiteks võib alkohol koos metronidasooliga põhjustada punastamist, peavalu, südamepekslemist, iiveldust ja oksendamist [Yaheya and Ismail 2009]. Patsiendid peaksid rääkima oma arstile alkoholist, mida nad kasutavad või kavatsevad kasutada.

### **Greibimahl**

Võrreldes teiste toitainetega on greibimahla ja ravimite vahelised koostoimed hästi teada. Kuid pole teada tema mõju kõikidele ravimitele. Greibimahl blokeerib soole seinas ensüüm tsütokroom P450 ja IA2 (CYP3A4 ja CYP1A2) [Tamer and Karaman 2006]. Maksas inhibeerib seda ensüümi väiksemas ulatuses. Seda mahla ei tohi juua koos teatud vererõhku

alandavate ravimite või ka tsüklosporiiniga, Sest see suurendab ravimi hulka kehas ja nõrgendab metabolismi. Greibimahlal pole aga märkimisväärset mõju prednisoni või prednisolooni metabolismile (Hollander AA et al. The effect of grapefruit juice on cyclosporine and prednisone metabolism in transplant patients. Cohen AF.Clin Pharmacol Ther. 1995 Mar;57(3):318-24.)

Põhjus on selles, et greibimahl võib tõsta antud ravimite kontsentratsiooni organismis kõrgemale tasemele, tuues kaasa ka suurema kõrvaltoimete võimaluse. See mahl võib koostoimet avaldada ärevusevastase ravimi Buspariga (buspiroon), põhjustades kõrget vererõhku; malaariavastase ravimiga Quinerva või Quinite (kiniin) ja unetusevastase ravimiga Halcion (triasolaam) [Avoiding... 2013]. Liigne greibimahla joomine tõstab lorvastatiini, atorvastatiini ja simvastatiini biosaadavust vastavalt 1400, 200 ja 1500%. See võib kaasa tuua ravimi kuhjumise organismis ja võimaliku kõrvaltoimete tekkimise ohu [Scheen 2007]. Komponente, mis viivad selliste negatiivsete reaktsioonideni, on greibimahlas leiduvad naringiin, naringeniin, furanokumariin, bergapteen (5-metoksüpsoralen) ja flavonoidid [Tamer and Karaman 2006].

## KLASSIFIKATSIOONID

Ravimi-toitainete koostoimed võib paigutada viite suurde rühma (Tabel 1).

Esile kutsuv faktor	Koostoime objekt	Võimalik tagajärg
Toitumuslik seisund	ravim	ravi ebaõnnestumine või ravimtoksilisus
Toit või toidu komponent	ravim	ravi ebaõnnestumine või ravimtoksilisus
Spetsiifiline toitainete või muu toidulisandi komponent	ravim	ravi ebaõnnestumine või ravimtoksilisus
Ravim	toitumuslik seisund	muutunud toitainete seisund
Ravim	spetsiifiline toitainete	muutunud toitainete seisund

Tabel 1. Ravimi-toitainete koostoimete klassifikatsioon [Boullata 2010]

Enamus ravimi-toitainete koostoimeid klassifitseeritakse esile kutsuva faktori ja koostoime objekti järgi. Osadel juhtudel on ravim esilekutsuvaks faktoriks (N: põhjustades muutusi toitumuslikus seisundis), teistel juhtudel on ravim koostoime objektiks (N: toitainete, toit või toitumine põhjustab muutusi ravimi jaotumises või toimes). Juhul, kui esile kutsuv faktor põhjustab märkimisväärse muutuse koostoime objektis, peetakse ravimi-toitainete koostoimet oluliseks. Ei ole levinud koostoimeid, mida peaks täielikult vältima, selle asemel tuleb hoolikalt jälgida doseerimisjuhiseid, see on tavaliselt kõik, mida on vaja teha. Füüsilis-

keemiliste või füsioloogiliste koostoimete omaduste ja nende mehhanismide järgi võib neid edaspidi klassifitseerida, et aidata prognoosida ja ennetada nende esinemist (Tabel 2).

Koostoime koht	Tagajärg	Koostoime mehhanism
Ravimi (või toitaine) manustamisvahend või seedetrakti valendik	Vähenenud biosaadavus	Füüsikaline-keemiline reaktsioon ja inaktivatsioon
Seedetrakti limaskest	Muutunud biosaadavus	Muutunud transporteri ja/või ensüümi funktsioon
Süsteemne vereringe või koed	Muutunud jaotumine/efekt	Muutunud transporteri, ensüümi ja muu füsioloogiline funktsioon
Eritusorganid	Muutunud kliirens ehk puhastumine	Antagonism, kahjustus või ümbersuunamine eliminatsiooni

Tabel 2. Ravimi-toitainete koostoime asukoht ja mehhanism [Boullata 2010]

Koostoime mehhanismid sõltuvad nii ravimi, toidu või toainete füüsikalise-keemilistest omadustest keskkonna maatriksis. Koostoime tagajärg on seotud (ravimi või toitainete muutuva jaotumise) selle asukohaga. Näiteks seedetrakti limaskest, mõju membraantransporteritele ja/või metaboliseerivatele ensüümidele võib muuta ravimi või toitaine biosaadavust. Teine mõõde, mida silmas pidada on, et ravimi-toitainete koostoime füsioloogilised ilmingud võivad erineda tänu geenide polümorfismile (N: metroteksaat ja foolhape). Arvesse tuleb võtta tuumaretseptorite, metaboliseerivate ensüümide ja teiste valkude polümorfismi rolli [Boullata 2010].

## TOIDU JA RAVIMI TRANSPORTERID

Ravimi transportijate mõju ravimi paigutumisele on uuritud palju aastaid [Custodio et al. 2008]. Ravimite suukaudu manustamine on patsiendile mugav, praktiline ja eelistatav paljudel põhjustel. Ravimite suukaudu manustamine võib viia piiratud ja muutuva biosaadavuseni, kuna imendumine toimub läbi sooleseina barjääri. Ravimite imendumine seedetraktist sõltub suurel määral membraani transportijate afiinsusest ja ka lipofiilsusest. Teisest küljest mängib paljude ravimite eemaldamisel ja eritamisel võtmerolli maks. Maksa transporterid on membraani valgud, mis esmaselt soodustavad toainete ja endogeensete substraatide transporti rakku läbi vastuvõtivate/siduvate transporterite või kaitsevad rakku, pumbates välja mürgiseid ühendeid kanalitransporterite kaudu. Kokkuvõtteks, ravimi transporterid nii seedekulgast kui maksas on määrava tähtsusega suukaudsete ravimite jaotumisel, kontrollides imendumist ja biosaadavust.

Veel hiljuti poldud väga arvestatud võimalusega, et toit ja toidu komponendid võiksid põhjustada märkimisväärseid muutusi ravimi imendumises tänu mõjule soole ja maksa transporteritele. Nüüd on see hästi teada, et ravimi-toidu koostoimed võivad mõjutada retseptiravimite farmakokineetikat, kui neid kasutatakse toiduga koos. Fütotoitained, mis sisalduvad tavalistes toiduainetes, nagu puuviljades ja juurviljades, sisaldavad suurel hulgal sekundaarseid metaboliite. Paljud nendest on tuntud kui tervislikud ja kahjutud. Siiski me teame vähe protsessist, läbi mille need fütotoitained (ja/või nende metaboliidid) organismi imenduvad, oma bioloogilise sihtmärgini jõuavad ja elimineeruvad. Viimased uuringud näitavad, et mõned nendest fütotoitainetest on spetsiifiliste ABC- transporterivalkude superperekonna liikmete substraatideks ja modulaatoriteks. Tõepoolest, in vitro ja prekliinilised katsed rottidega näitavad, et erinevad toiduained, kaasa arvatud taimsed teed, juurviljad ja taimed võivad moduleerida ravimi transporterite aktiivsust. Pole veel teada, kas neid toimeid saab jälgida kliiniliselt [Fragoso and Esparza 2013].

## **TOITU JA RAVIMEID METABOLISEERIVAD ENSÜÜMID**

Ravimeid metaboliseerivad ensüümid (DMEs) sisaldavad I faasi oksüdatiivseid tsütokroom P450(CYP) ja II faasi konjugatsiooni ensüümide süsteeme. CYP monooksügenaasid on olulised I faasi ensüümid. Nad katalüüsivad erinevat tüüpi oksüdeerumisreaktsioone ja nad on vastutavad erinevate ravimite ning paljud endogeensete substraatide (nt steroidid, rasvhapped ja eikosanoidid) metabolismi eest [Yao et al. 2012]. Erinevate CYP450 ensüümide suhteline küllus inimese maksa siledas (smooth) endoplasmaatilises retiikulumis on määratud järgnevalt: 30% CYP3A4, 13% CYP1A2, 7% CYP2E1, 4% CYP2A6, 2% CYP2D6, 20% CYP2C ja 1% CYP2B6. Inimestel jaguneb ravimi metabolismi ulatus erinevate CYP isoensüümide vahel järgmiselt: 50% ravimitest metaboliseeritakse CYP3A4 poolt, millele järgnevad 25% CYP2D6 ja 20% CYP2C perekonnad [Mukherjee et al. 2011].

Üldiselt annab ravimite ja kemikaalide toime tulemuseks suurema veeslahustuvate ja vähemtoksiliste metaboliite moodustumise I faasi oksüdatiivsetes metaboolsetes reaktsioonides. Teiselt poolt, mõned CYP ensüümid nagu CYP 1A1, 3A ja 2E1 on haaratud kantserogeenide metaboolsesse aktivatsiooni, selliste nagu benzo(a)püreen, N-nitrosodimetüülamiin ja aflatoksiin B1. Lisaks, ainete CYP-vahendatud oksüdatiivne metabolism võib tekitada toksilisi elektrofiile ja reaktiivseid hapniku ühendeid (ROS). On näidatud patofüsioloogilisi muutusi osade CYP ensüümide moduleerimisel maksas. Näiteks kõrgem maksa CYP2E1, CYP2B, CYP3A ja CYP4A tootmine leiti kontrollimata diabeedi



korral. Rasvarikka dieedi tulemusel tekkinud steatoos, milles on palju polüküllastumata rasvhappeid ning mis on indutseeritud kemikaalide poolt nagu etanool või CCl<sub>4</sub>, on võetud dieedi ja kemikaalide poolt põhjustatud maksakahjustuse eksperimentaalseteks mudeliteks. Need mudelid on teadaolevalt seotud maksakahjustustega maksas ravimeid metaboliseerivate ensüümide (nagu CYP2E1 ja CYP4A) tootmise muutumise tagajärjel.

II Faasi ensümaatilised reaktsioonid viitavad konjugatsiooni reaktsioonidele, mis hõlmavad rakusiseste polaarsete rühmade, nende hulgas glükuronaat, glutatioon, sulfaat, glütsiin lisamist kehavõõrastele molekulidele, mis aitab kõrvaldada I faasi reaktsioonide poolt genereeritud elektrofiilid ja ROS, kaitstes seeläbi organismi kemikaalide rünnaku eest. Mikrosomaalne UDP-glükuronosültransferaas (UGT) ja tsütosoolne glutatiooni S-transferaasi(GST) on kaks olulist faasi II ensüümi, mis katalüüsivad konjugatsiooni reaktsioone, mille tulemusena moodustub vees lahustuv glükuronaat ja glutatiooni konjugaadid, et hõlbustada ksenobiootikumide eritumist [Yao et al. 2012].

Toit, nagu puuviljad, köögiviljad, alkohoolsed joogid, tee ja maitsetaimed, mis sisaldavad keerulisi keemilisi segusid, võivad inhibeerida või indutseerida ravimeid metaboliseerivate ensüümide aktiivsust [Fragoso ja Esparza 2013]. Detailne informatsioon koostoimete kohta spetsiifiliste toitude ja ravimite vahel antakse käesoleva ülevaate järgmistes lõikudes.

## **TOITUMUSLIKU SEISUNDI MÕJU RAVIMITELE**

Kõrvalekalded toitumises võivad mõjutada ravimite toimet. Osade ravimite annust on vaja korrigeerida vastavalt kehakaalule. Lähtudes tegelikust, ideaalsest või lahja kehamassi (lihaste) järgi korrigeeritud kehakaalust, tuleks teatud ravimeid doseerida erinevalt rasvunud, normaalsetel ja ülekaalulistel patsientidel. Somaatilise (keha-) valgu tase võib mõjutada nende ravimite manustamist, mis seonduvad somaatilise valguga [Frankel 2003].

Farmakokineetilised ja farmakodünaamilised andmed spetsiaalsetest patsientide populatsioonidest fookuseeruvad tavaliselt neerukahjustusega, maksafunktsiooni häiretega või unikaalses elufaasis olijatele. Kuigi on ravimi mõju metabolismile on aktsepteeritud/tunnistatud, siis palju vähem on uuritud/hinnatud ravimi jaotumist sõltuvalt toitumuslikust seisundist (valguvaene dieet, rasvumine, mikrotoitainete puudus). Ravimiuuringus osalevate isikute toitumuslikku seisundit ei ole alati hästi kirjeldatud [Boullata 2010].

Mõju, mida võib toitumuslik seisundvõib avaldada ravimi jaotumisele ja toimele, on võetud arvesse kui üks viiest suurest kategooriast ravimi ja toitainete koostoime klassifikatsioonis. Esilekutsuva faktorina koostoime puhul võib toitumuslik seisund olenevalt alatoitumise määraest esile kutsuda kas ravimi toksilisuse või ravi ebaõnnestumise. Seotuna teiste ravimi-toitainete koostoimetega on arstidele kättesaadavad andmed puudulikud rasvumise ja veel vähem valgu-energia alatoitumise mõjust ravimi jaotumisele [Boullata 2010].

Mitmed ülevaated rasvumisest ja ravimitest esitatakse seoses klassispetsiifiliste kaalutlustega. Kõikides nendes saab rasvunute antimikrobaalsus rohkem tähelepanu ja seda soovitatakse ka juhtudel, kus alatoidetud lapsi ravitakse antibiootikumidega.

## **TOIDU MÕJU RAVIMI JAOTUMISELE**

Suukaudne ravimi manustamine samaaegselt toiduga võib mõjutada ravimi imendumise kiirust ja/või ulatust ning muudab füüsikalise-keemilist seisundit seedetraktis. Viimane on kliiniliselt olulisem, mõju sõltub ravimi ja toidu omadustest. Toidu mõju ennustamine ravimi jaotumisele on muutunud järjest rohkem põhjendatuks. Prognoos, mis põhineb ravimite füüsikalise-keemiliste omaduste klassifikatsioonis (nt Bioravimite Klassifitseerimissüsteem [BCS] või Bioravimite jagunemise Klassifitseerimissüsteemil [BDDCS]) koos füsioloogiliste muutujatega, on osutunud kasulikeks [Boullata 2010].

FDA andis 2002. aastal välja juhised pealkirjaga: "Toidu-mõju biosaadavusele ja toitumise bioekvivalentsusuuringud". Selles toidu toime uuringu juhendis peetakse kõrge rasvasisaldusega toite kõige suuremaks seedetrakti füsioloogia mõjutajaks, suurim mõju ravimi süsteemsele kättesaadavusele on sellise toidu juures: 800-1000 kcal; sellest 50-65% rasvadest, 25-30% süsivesikutest ja 15-20% valkudest. Põhimõtteliselt on arvatud, et toidu mõju tuleneb muutustest ravimi lahustuvusest ja muudest teguritest, mis on loetletud FDA poolt, nagu näiteks toit võib: "aeglustada mao tühjenemist; stimuleerida sapisekretsiooni; muuta seedetrakti pH-d; suurendada vistseraalset verevoolu; muuta ravimi toimeaine metabolismi soolevalendikus ja avaldada füüsikalist või keemilist mõju ravimi vormile või toimeainele". Lisaks sellele on vaja arvesse võtta vedeliku keskkonda ja komponente, mis on tekkinud seedetraktis pärast rasvarikka toidu söömist [Custodio et al. 2008].

Kasutades Biofarmatseutilist Klassifikatsiooni Süsteemi, võiks in vitro andmeid arendada ja nendega ennustada ravimi jaotumise ja toidu mõju. Seal on neli Biofarmatseutilist Klassifikatsiooni Süsteemi, mis baseeruvad ravimi lahustuvusel ja soole läbilaskevõimel.

Klass II ravimitel on vähene lahustuvus, aga kõrge imenduvus ja neilt oodatakse rohkem kui teistelt kolme klassi ravimitelt, tulenevalt nende paremast imendumisest toiduga koos tarbides. Biosaadavuse muutumise määr võib olla kasulik määratlemaks, kui oluline on kliiniliselt erinevus, kui ravimit tarbitakse tühja või täis kõhuga. Teisest küljest, toit võib halvendada ravimite imendumist koos halva imenduvusega, vaatamata nende piisavalt heale lahustuvusele (Biofarmatseutilise Klassifikatsiooni Süsteemi Klass III) [Boullata and Hudson 2012].

Mõned puuvilja-ravimi ja köögivilja-ravimi koostoimed on näidatud Tabelis 3 ja Tabelis 4 [Fragoso and Esparza 2013].

Puuvili	Molekulaarne sihtmärk	Ravimid, millega on koostoime
Greip	inhibeerib CYP3A4, CYP1A2, MRP2, OATP-B ja P-glükoproteiini	kaltsiumi kanali antagonist, kesknärvisüsteemi modulaator, HMG-CoA reduktaas, immuunosupressandid, viirusevastased ravimid, fosfodiesteras-5 inhibiitor, antihistamiinikumid, antiarütmikumid ja antibiootikumid
Sevilla apelsin	inhibeerib CYP3A4, P-glükoproteiini, OATP-A, OATP-B	vinblastiin, feksofenadiin, glibenklamiid, atenolool, tsiprofloksatsiin, tsüklosporiin, tseliprolool, levofloksatsiin ja pravastatiin
Tangeriin	stimuleerib CYP3A4 aktiivsust ja inhibeerib P-glükoproteiini	nifedipiin, digoksiin
Viinamarjad	inhibeerivad CYP3A4 ja CYP2E1	tsüklosporiin
Mango	inhibeerib CYP1A1, CYP1A2, CYP3A1, CYP2C6, CYP2E1, P-glükoproteiini	midasolaam, diklofenak, kloorsoksasoon, verapamiil
Õun	inhibeerib CYP1A1, OATP perekonda	feksofenadiin
Papaia	inhibeerib CYP3A4	pole dokumenteeritud

Tabel 3. Puuvilja-ravimi koostoimed [Fragoso and Esparza 2013]

Köögivili	Molekulaarne sihtmärk	Koostoime ravim
Brokoli	inhibeerib CYP1A1, CYP2B1/2, CYP3A4, CYP2E1, hGSTA1/2, MRP1, MRP2, BCRP, UDP, glükorosütransferaas, dulfottransferaas, kinoon reduktaas, fenoolsulfottransferaas	pole dokumenteeritud

	indutseerib UDP glükuronosültransferaas, (UGTs), sulfottransferaas (SULTs), ja kinoon reduktaas (QRs)	
Spinat	võimalik CYP1A2 inhibeerimine	heterotsüklilised aromaatsed amiinid
Tomat	inhibeerib CYP1A1, CYP1B1, UGP tõstab UGT ja CYP2E1	dietüülnitrosamiin, N-metüül-N- nitrosouurea ja 1,2 dimetüülhüdraasiin
Porgand	indutseerib fenoosulfottransferaasi ja etoksükumariin O-deethülaas ECD inhibeerib CYP2E1	pole dokumenteeritud
Paprika	inhibeerib CYP1A2, CYP2A2, CYP3A1, CYP2C11, CYP2B1, CYP2B2, CYP2C6	in vitro ja in vivo

Tabel 4. Köögivilja-ravimi koostoimed [Fragoso and Esparza 2013]

Ristõielised köögiviljad on ülereguleerinud tsütokroom P450 ensüümide aktiivusust rottide maksas ja käärsooles. Sarikalised köögiviljad (porgand, petersell, seller ja fenkol) vähendavad P450 aktiivsust. Greibimahl, mis on enim uuritud ja kliiniliselt oluline, annab kõige rohkem ravimi-toidu koostoimeid, pärssides soole tsütokroomide aktiivsust. Furokumariinid on kemikaalid, mis vastutavad ensüümide inhibeerimise eest. See inhibeeriv toime on pikaajaline, efekt on kauakestev, vajades uute ensüümivalkude sünteesimist, et „greibimahla efekti“ kaotada, ning uus mahla joomine võimendab protsessi. Seega võib greibimahla joomine suurendada teatud ravimite imendumist ning tõsta nende taset veres, mis võib põhjustada kõrvaltoimeid ja isegi üledoosi saamist. Teiselt poolt, ravimid, mida manustatakse eelravimitena (pro-drug), võivad olla vähem efektiivsed, kuna ensüümid, mis vastutavad nende muutmise eest aktiivseks metaboliidiks, on inhibeeritud. Kuigi praegu ei ole veel andmeid, et greibiseemne ektstrakt (millel arvatakse olevat antimikroobne ja antiparasiitne toime) võiks toimida sarnaselt, võib kõik muutuda, kui avaldatakse täiendavat informatsiooni [Robinson 2007].

Sojavalgu isolaadid vähendavad tsütokroom P450 metaboliseeriva isoensüümi CYP1A1 tootmist ja aktiivsust transkriptsioonifaktori AhR (arüül süsivesiniku retseptor) translatsioonijärgse reduktsiooni kaudu. Tuginedes geenide skriinimise meetodile (*gene array screening method*), võivad soja isoflavonoidid märkimisväärselt ülereguleerida kahte ravimi transporterit ja kolme I faasi ja kahte II faasi ensüümi [Boullata 2010].

Vaadeldud looduslike toodete mõju CYP ensüümide inhibeerimisele ja indutseerimisele retseptiravimite puhul on viinud üldise heakskiiduni, et looduslikud ravimeetodid võivad omada kõrvaltoimeid. Taimne meditsiin nagu naistepunaürt, küüslauk, piperiin, ženšenn ja ginko biloba, mis on vabalt kättesaadavad üle maailma, on andnud tõsiseid kliinilisi koostoimeid, kui neid on manustatud koos retseptiravimitega. Sellised vastuolud on kannustanud läbi viima erinevaid prekliinilisi ja in vitro uuringuid teiste ravimtaimedega, mille kliinilist tähtsust ei ole veel kindlaks tehtud [Fragoso and Esparza 2013]. Mis puutub soole metabolismi, siis metaboolsed toidu-ravimi koostoimed on laialdaselt teada Tsütokroom P450 3A4-ga (CYP3A4), kuna sellele on pööratud enim tähelepanu. Teada on, et enamuses maailmas turustavatest ravimitest metaboliseeritakse CYP3A4 poolt [Custodio et al. 2008].

Kui arvestada, et CYP3A4 vastutab enam kui 50% kliiniliste ravimite metabolismi eest, siis peaksime pidama kõiki toitainete-ravimi koostoimeid kliiniliselt oluliseks, ning sel juhul peaks kõikides kliinilistes ravimiuuringutes sisalduma toidu-ravimi koostoime sõeluuring [Fragoso and Esparza 2013].

## **RAVIMITE MÕJU TOITUMUSLIKULE SEISUNDILE**

Mõned ravimid võivad mõjutada patsiendi toitumuslikku seisundit. Nende toimete mehhanism varieerub, olles tavaliselt tingitud ravimi kõrvaltoimetest [Frankel 2003]. Ravim võib võimendada või pärssida toitainete biosaadavust. Seega mõjutab see indiviidide toitumuslikku seisundit. Näiteks eakatel, kes võtavad mitut ravimit pika aja jooksul, on tihti leitud ühe või mitme toitainete defitsiiti. Teised grupid, nagu väikesed lapsed ja noorukid, on samuti ohustatud. On võimalik, et noortel tekib ravimi-toitainete koostoime probleem, kuna nende toitainete vajadus on suurem kui täiskasvanutel. Eriti ohustatud on ka rasedad naised ja imikud.

Defitsiidi põhjus ei ole ainult ainult ravimi- toitainete keemilises reaktsioonis, see sõltub ka annusest ja ravi kestvusest/kokkupuutest ravimiga. Ravimid võivad häirida toitainete omastamist paljudes kohtades, alates toidu allaneelamisest kuni lõpliku eritumiseni [Wunderlich 2004].

### **Ravimite manustamine ja imendumine**

Ravimi mõju üldisele toitumuslikule seisundile võib olla tingitud paljudest teguritest. Ravimid võivad mõjutada toidu manustamist, seedimist ja imendumist [Boullata 2010].

Paljud ravimid võivad põhjustada anoreksiat, muutes maitset ja lõhna, põhjustades iiveldust ja oksendamist ning lõppkokkuvõttes mõjutada üldist toidu tarbimist [Wunderlich 2004]. Mittesteroidsed põletikuvastased ained, mida tavaliselt kasutatakse artriidi ravis (sh aspiriin), võivad põhjustada ülemise seedetrakti limaskesta ärritust ja isegi haavandeid. See võib vähendada isu ja põhjustada kaalu langust [Frankel 2003]. Teisest küljest, mõndasid anoreksiat põhjustavaid ravimeid kasutatakse kaalu langetamiseks, et mõjutada rasvumist vähenenud söögiisuga. Näideteks on adrenergilised ja serotoniinergilised ained, mis põhjustavad küllastustunde, vähendavad isu ja suurendavad energiakulu, mis viib kaalulanguseni. Hea adrenergilise ravimi näide on amfetamiinid, mis stimuleerivad noradrenaliini sekretsiooni ja vähendavad toidu tarbimise vajadust [Wunderlich 2004].

Kemoterapeutikumide kasutamine vähi raviks võib mõjutada kavat kude, nagu nt seedetrakti vooderdav kude (GIT). Iiveldamine on tavaline kõrvaltoime ning see võib häirida söömist. Mõned patsiendid võivad saada suu ja söögitoru kahjustused, mis võivad põhjustada valu närimisel ja neelamisel (odünofaagia). See seab piirid suukaudsele manustamisele. Antibiootikumid võivad häirida bakterite tasakaalu ning see võib viia teiste organismide vohamisele nagu näiteks *Candida albicans*. Nende ülekasv seedetraktis võib tuua kaasa imendumishäired ja kõhulahtisuse. Ülekasv suus võib põhjustada kandiddiaasi (*thrush*), mis võib halvendada suukaudu manustamist [Frankel 2003].

Toidu maitse ja lõhn on väga olulised komponendid, mis mõjutavad toidu manustamist ja võivad mõjutada üksikisiku toitumuslikku seisundit. Väga tavaline on ravimite tõttu maitse muutumine (düsgeusia või hüpogeusia). Mõned diabeediravimid nagu glipiidid, antimikroobne amfoteritsiin B, ampitsiliin ja krambivastane fenütoiin muudavad maitsetaju. Teised näited on välja toodud Tabelis 5 [Wunderlich 2004].

Atsetüül sulfasalitsüülhape	Kaptopriil	Lidokaiin	D-penitsilliin
Allopurinool	Kloorfeniramiin maleaat	Liitium karbonaat	Fenindioon
Amfetamiin	Klofibraat	Meprobamaat	Fenütoiin
Amfotersiin B	Diltiaseem	Metitsilliin naatrium	Griseofulviin
Ampitsilliin	Dinitrofenool	Metüüldiouratsiil	Probukool
Amülokaiin	5- Fluorouratsiil	Metronidasool	Sulfasalasiin
Bensokaiin	Fluratsipaam	Nifedipiin	Triasolaam

Tabel 5. Näited ravimitest, mis muudavad maitse tajumist

Paljud ravimid vähendavad suljeeritust ja põhjustavad limaskestade kuivust. See võib ka takistada suukaudset manustamist. Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhukinnisus on üldlevinud kõrvaltoimed, mida seostatakse kõigi ravimitega ja isegi platseebo ravimitega. Ka toidu suu kaudu manustamine võib väheneda tänu nendele toimetele [Frankel 2003].

Ravimite olemasolu tõttu võivad mitmed mehhanismid mõjutada toitainete imendumist. Ravimid võivad kahjustada soole imendumispinda, sealhulgas hatte, mikrohatte ja harjasäärise ensüüme ning transpordisüsteemi. Ravimid võivad mõjutada ka toitainete imendumist, muutes seedetraktist läbimiminekuaega või üldist seedetrakti keemilist keskkonda. Mikrotoitainete, vitamiinide ja mineraalainete imendumine, samuti ka makrotoitainete, valgu ja rasva imendumine on mõjutatav mõne ravimi tüübi, annuse või tugevuse poolt.

Paljud lahtistid, mineraalõli ja puhastavad ained vähendavad seedetraktis viibimise aega ning võivad põhjustada steatorröa (rasva esinemine väljaheites), rasvlahustuvate vitamiinide kao (eelkõige A ja E- vitamiini) ning võimaliku kaaliumi ja kaltsiumi kao. Ravimid, mis sisaldavad sorbitooli, nagu teofüllüüni lahused, võivad põhjustada osmootilist kõhulahtisust ning seeläbi vähendada seedetraktis viibimise aega. Antatsiidid muudavad mao pH-d ja võivad põhjustada teatud mineraalainete kelatsioonit (sidumise), vähendades sellega nende imendumist. Kõrge pH maos vähendab raua, kaltsiumi, tsingi ja magneesiumi imendumist [Wunderlich 2004].

## **Kaalutõus ja ainevahetus**

Mitmed ravimirühmad võivad suurendada söögiisu ja seetõttu tuua kaasa kaalutõusu. Näiteks: krambivastased ained (karbamasepiin ja valproehappe), antihistamiinikumid (tsüproheptadiin vesinikkloriid - Periactin), psühhotroopsed ravimid (kloordiasepoksiid vesinikkloriid - Librium, diasepaam - Vaalium, kloromasiinvesinikkloriid - Thorazine, meprobamaat - Equanil) ja kortikosteroidid (kortisoon, prednisoloon). Hormoontundliku rinna- ja endomeetriumi vähi raviks kasutatavad sünteetilised progesterooni derivaadid, medroksüprogesteronatsetaat või megestroolatsat võivad suurendada söögiisu, söömist ja põhjustada kaalutõusu [Wunderlich 2004].

Dronabinooli (Marinol), tuntud ka kui THC (tetrahüdrakannabinoid), kanepi toimeaine, kasutatakse ka kui söögiisu stimuleerijat. Oksandroloon (Oxandrin) on anaboolne steroid, mis põhjustab kaalutõusu. Megesteroon (Megace) on progesteroon, mida kasutatakse teatud liiki

vähi raviks ning see võib suurendada söögiisu. Tsüproheptadiin (Periactin) on kasutatud söögiisu suurendamiseks, kuigi see on *off-label* kasutus ja ei ole FDA poolt heaks kiidetud [Frankel 2003 ].

Ravimite manustamine rasvemulsioonina (N: 10% sojaoa) aitab kaasa märkimisväärse lisaenergia saamisele. Teised ravimid (N: lorasepaam, morfiin, pankurooniumbromiid) võivad muuta kehakaalu, vähendades energia kulutamist [Wunderlich 2004].

Lisaks sellele, et mõned ravimid on loodud isu mõjutamiseks, võib isu muutus olla ka ravimi kõrvaltoimeks. On täheldatud, et mitmed antidepressandid vähendavad või suurendavad püsivalt isu [Frankel 2003].

Mitmeid ainevahetuse kõrvaltoimeid (N: kaalutõus, diabeet, rasvumine) on seostatud teise põlvkonna antidepressantidega. Suurt andmebaasi hinnates selgus, et kaalutõus (suurenenud KMI) oli tunduvalt tõenäolisem, kui kasutati risperidooni, kvetiapiini ja olansapiini võrreldes esimese põlvkonna antipsühhootikumidega, kus kaalutõus apriprasooli, tsiprasidooni ja klosapiiniga oli vähem tõenäoline [Boullata 2010].

Vitamiinidel ja mineraalide üheks tähtsaimaks funktsiooniks on olla koensüümideks/kofaktoriteks paljudele ainevahetusprotsessidele inimese kehas. Selle tulemusena on teatud ravimid suunatud nendele koensüümidele (antivitamiinid), et vähendada teatud ensüümide aktiivsust, mis on seotud metaboolsete reaktsioonidega. Heaks näiteks nendest ravimitest on metotreksaat (MTX), mida kasutatakse leukeemia ja reumatoidartriidi raviks; trimetopriim, mida kasutatakse koos sulfaatidega *Pneumocystis carinii*'st põhjustatud kopsupõletiku raviks; ja aminopteriin ja pürimetamiin, mida kasutatakse malaaria ja silma toksoplasmoosi ravimiseks. Vitamiin foolhape on kofaktoriks ensüümile dihidrofolaatreduktaas. See on vajalik nukleiinhapete biosünteesiks ja raku replikatsiooniks. See vitamiin eritub, sest ravimid muudavad tema kohta dihidrofolaatreduktaasis, et vähendada raku replikatsiooni. Neid patsiente tuleb hoiatada toidulisandite kasutamise korral ja jälgida. Veel üks näide on verevedeldaja kumariin, mis on vitamiin K antagonist [Wunderlich 2004].

## **Toitainete eritumine**

Võistleva sidumise ja muutunud reabsorptsiooni **tagasiimendumise** mehhanismid võivad põhjustada selle, et ravimid kutsuvad esile toitainete eritumise. D-Penitsillamiini kelaadid toksiliste metallide ja mõne teise metalliga nagu tsink elimineeritakse uriini kaudu. On



näidatud, et etüleendiamiintetraatseethape (EDTA) võib põhjustada tsingi eritumist uriiniga. Mõned diureetikumid, nagu furosemiid, etakrüünhape ja triamteren vähendavad elektrolüütide ja mineraalide nagu kaltsium, magneesium, tsink (reabsorptsiooni) tagasiimendumist ja suurendavad nende eritumist neerude kaudu. Tiasiidi ja lingudiureetikumide kasutamine võib tihti põhjustada naatriumi kadu uriiniga. Kaaliumi säästvad diureetikumid vähendavad kaaliumi ja magneesiumi kadu, kuid tõstavad naatriumi kadu kuseteede kaudu. Magneesiumi puudust on seostatud kemoterapeutiliste ainetega nagu tsisplatiin. Sellepärast soovitatakse tihti kemoterapiate vahepeal magneesiumi toidulisandeid nendele patsientidele [Wunderlich 2004].

## **KOOS SÖÖGIGA NÄITAVAD RAVIMID HALBA BIOSAADAVUST**

Ravimeid saab rühmitada nende keemilise koostise või toime järgi kehas. Erinevad toidud võivad koostoimet avaldada rohkem kui ühe ravimigrupiga. Kui patsiendid ei tea, millisesse ravimigrupi nende medikament kuulub, siis peaksid nad seda küsima arsti või apteekri käest [Bobroff et al. 2009]. Üldkasutatavate ravimite osas antakse natuke kasulikku teavet ja nõuandeid antakse allpool.

### **Antihistamiinikumid**

Antihistamiinikume kasutatakse nohu ja allergia sümptomide leevendamiseks. Nad blokeerivad histamiini, mis vabaneb kehas, kui allergeen põhjustab allergilise reaktsiooni sümptome. Mõned antihistamiinikumid võivad põhjustada uimasust [FDA 2013]. Veel võivad nad tõsta ka isu, mis võib viia kaalutõusuni [Bobroff et al. 2009].

Bromofeniramiin, tsetirisiinühüdrokloriid ja kloorfeniramiini on mõned tüüpilised näited selle grupi ravimitest. Inimesed, kes kasutavad neid ravimeid, peaksid vältima alkoholi, sest see suurendab koostoimena veelgi uimasust [FDA 2013]. Samuti peaksid nad vältima sedatiivseid maitsetaimi (N: meliss, kava kava, California moon, piparmünt, naistepuna, Kalotti ja palderjan), mis võivad suurendada nende antiallergiliste ravimite rahustavat toimet, põhjustades uimasust, düsorientatsiooni ja tõsist letargiat [Wallace et al. 2013].

### **Analgeetikumid**

Analgeetikumid ehk valuvaigistid on laialdaselt kasutuselolevad ravimid, mis leevendavad valu ja võivad tihti põhjustada mao ärritust [Bobroff et al. 2009]. On juba ammu teada, et salitsülaadid, sealhulgas aspiriin, põhjustavad mao ärritust. Patsientidel, kes võtavad neid

suurtes annustes pikema aja jooksul, võib see viia sekundaarse aneemiani varjatud verekaotuse tõttu. Potentsiaalset mao ärritust saab vähendada, kui võtta neid koos toidu või piimaga [McCabe et al. 2003].

Paratsetamool ehk atseetaminofeen on üks näide analgeetikumidest. Kui päevas tarvitatakse kolm või enam alkoholiannust, tuleb konsulteerida arstidega, kas võib paratsetamooliga ravimeid kasutada või tuleb valida teised valuvaigistid/palavikualandajad. Paratsetamool võib põhjustada maksakahjustusi. Risk suuremaks maksakahjustuseks on siis, kui juuakse kolm või enam alkoholset drinki päevas [FDA 2013].

## **Antibiootikumid**

Antibiootikume kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks. On olemas mitmeid erinevaid antibiootikume tüüpe [Bobroff et al. 2009]. Nad vähendavad foolhappe, biotiini, B-grupi vitamiinide, K- vitamiini, *Lactobacillus acidophilus* ja *bifidobakterite* taset organismis. Need viimased on head bakterid, kes koloniseerivad seedetrakti ning toetavad seedimist ja immuunsüsteemi. Kui kasutatakse antibiootikume tuleb probiootilisi baktereid asendada võttes lisaks probiootikumidega toidulisandeid.

Kui kasutatakse mineraalseid toidulisandeid (magneesium, kaltsium, tsink, raud, seleen, iood) tuleb neid manustada vähemalt 2 tundi peale antibiootikume, kuna nad seonduvad ravimiga ning vähendavad selle imendumist [Wallace et al. 2013]. Kui võtta penitsilliini ja erütromütsiini koos toiduga, siis need hävitatakse maomahla poolt. Nii on neid kõige efektiivsem võtta tühja kõhuga. Kuid siiski võib toit vähendada nende ravimite puhul mao ärritust [Bobroff et al. 2009]. Kui ilmeneb tõsine seedeelundite ärritus, siis võib neid manustada koos toiduga, hoolimata sellest, et nende farmakokineetiline annus väheneb. Lisaks võttes enne piimatooteid, tuleb ka sellega arvestada. Kuna piimatooted on ühed vähestest rikkalikest riboflaviini allikatest, samuti kui lihtsalt tarbitavad ning odavad valgu allikad [McCabe et al. 2003].

## **Antikoagulandid**

Antikoagulandid vähendavad vere hüübimise protsessi. See võib vähendada insuldi riski patsientidel, kelle veri hüübib liiga kiiresti. Need ravimid, nagu warfariin (Coumardin) sekkuvad K-vitamiini kasutamisesse vere hüübimisel [Bobroff et al. 2009]. Vitamiin K võib teha selle ravimi vähem tõhusmaks. Warfariini võib võtta kas täis või tühja kõhuga. Tavaline

tasakaalustatud toitumine koos roheliste lehtköögiviljadega on lubatud, aga tehes muudatusi dieedis tuleb kindlasti konsulteerida arstiga. Toidud, mis sisaldavad palju K- vitamiini on brookoli, kapsas, lehtkapsas, spinat, kale, naeri lehed ja brüsseli kapsas.

Jõhvikamahl ja jõhvikatooted võivad põhjustada muutusi warfariini toimes. Neid tooteid tuleks vältida kui kasutatakse warfariini. Lisaks võivad paljud toidulisandid ja vitamiinid avaldada koostoimet warfariiniga, kas siis vähendades või suurendades warfariini toimet. Välti küüslauku, ingverit, glükoosamiini, ženšenn ja ginko bilobat, sest nad võivad suurendada verejooksu riski. Pealegi oluline on vältida alkoholi, kuna see võib mõjutada warfariini annustamist [FDA 2013].

### **AKE inhibiitorid (Angiotensiini Konverteeriva Ensüümi inhibiitorid)**

AKE inhibiitorid vähendavad vererõhku ning neid kasutatakse ka südamepuudulikkuse raviks. Nad lõõgastavad veresooni nii, et veri saab sujuvamalt voolata ja süda saab pumbata verd paremini. Mõned ravimite näited on kaptopriil, enalapriil, lisinopriil, moexipriil, kvinapriil ja ramipriil.

Patsiendid peaksid võtma kaptopriili ja moexipriili üks tund enne sööki. Lisaks võivad AKE inhibiitoris tõsta kaaliumi kogust organsimis, mis võib olla ohtlik, põhjustades ebaregulaarseid südamelööke ja südamepekslemist. Mõned toiduained nagu banaanid, apelsinid, roheliste lehtedega köögiviljad sisaldavad suures koguses kaaliumi. Seega peaksid patsiendid vätima nende toiduainet söömist või ütlema arstile kui nad kasutavad soola asendajaid kaaliumiga, kaaliumi toidulisandeid või diureetikume (veeväljutid) [FDA 2013].

### **Beetablokaatorid**

Beetablokaatorid on laialt kasutusel mitmesuguste kardiovaskulaarsete haiguste ravis: nende hulka kuuluvad stabiilne ja ebastabiilne stenokardia, hüpertensioon, äge müokardiinfarkt, süstoolsest või diastoolsest düsfunktsioonist tingitud südamepuudulikkus ning mõndade rütmihäirete ennetamine ja ravi [Auer 2004]. Beetablokaatorite kasutamist ei tohiks järsku lõpetada rääkimata arstiga. Kui seda tehakse, siis patsient võib saada valu rinnus, rütmihäired või südameataki. Arst peab rääkima patsientidele, et doosi on vaja vähendada järk-järgult.

Karvedilool ja metroprolool on peamised selle grupi esindajad. Karvedilooli peab manustama koos toiduga, et vähendada võimalust, et ta alandaks vererõhku liiga palju. Seda ravimit tuleb

manustada pikenenud vabanemisajaga kapslis hommikul koos toiduga ning vältida selle purustamist, närimist või jagamist [FDA 2013].

## **Diureetikumid**

Diureetikumid põhjustavad uriini suuremat eritumist ning neid kasutatakse tihti vererõhu alandajatena ja vee väljutajana. Mõned diureetikumid suurendavad uriiniga mineraalide nagu kaalium, kaltsium ja magneesium kadu, samas kui teised just piiravad [Bobroff et al. 2009]. Nende ravimite näideteks võib tuua bumetaniidi, furosemiidi ja hüdrokolorotiasiidi [FDA 2013]. Hüdrokolorotiasiid (HCTZ) kahandab magneesiumi, foolhappe, vitamiin B6, tsingi ja koensüüm Q10 taset organsimis. Tuleb arvestada, et kompleksvitamiinid ja 30-90 mg koensüüm Q10 asendab need toitained kaod. Vastunäidustatud on ka paljud taimed: lepp, astelpaju, Cascara paakspuu, roomav madar, võilille juured, sõrmkübar, forskoliin, zenšenn (Panax või Siberi), osi, lagrits, naistepuna ja leesikas. Tiasiid diureetikumid vähendavad kaltsiumi kadu tänu toimele neerudele. Selle tulemusena võib tiasiid tüüpi diureetikumide kasutajatel olla vähem oluline täiendava kaltsiumi toidulisandi kasutamine kui teistel inimestel. Võttes seda ravimit peaksid patsiendid vältima kaltsiumi (üle 400 mg päevas) ja D vitamiini (üle 400 iu päevas) manustamist [Wallace et al. 2013].

## **Antineoplastid**

Antineoplaste kasutatakse mitmete vähi tüüpide raviks. Need ravimid võivad ärritada suu, mao ja soole limaskesti. Paljud põhjustavad iiveldust, oksendamist ja /või kõhulahtisust. Esimene foolhappe antagonist, mis avastati oli metotreksaat (Mexate), mis võib vähendada vitamiinide ( B12 ja karoteen ), rasva, laktoosi ja kaltsiumi imendumist. On soovitatav vältida metotreksaadi manustamist koos piimatoodetega. Kõik need võivad mõjutada toitainete sisaldust [McCabe et al. 2003]. Inimestele, kes kasutavad seda ravimit on soovitatav kasutada foolhappe toidulisandeid, aga enne alustamist peaks konsulteerima arstiga [Bobroff et al. 2009].

## **Bronhodilataatorid**

Bronhodilataatorid ravivad ja ennetavad hingamisprobleeme nagu bronhiaalastma, krooniline bronhiit, emfüseemi ja krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK). Need ravimid lõõgastavad ja avavad õhukäigud kopsudesse, leevendavat vilistavat hingamist, hingeldust, rahutut hingamist ja raskustunnet rinnus [FDA 2013].

Mõned näited nendest ravimitest on salbutamool ja teofülliin. Salbutamool vähendab kaltsiumi, magneesiumi ja kaaliumi taset organismis. Tuleb vältida digitaalset ehk sõrmkübara perekonna taimi, mis avaldavad selle ravimiga negatiivset koostoimet [Wallace et al. 2013]. Kasutades bronhodilataatoreid selliste toitude ja jookidega, mis sisaldavad kofeiini, võib tõusta kõrvaltoimete tekke võimalus, nagu erutuvus, närvilisus ja südamekloppimine. Teofülliooni ravi ajal on väga oluline vältida alkoholi, sest see võib tõsta riski kõrvaltoimete esinemiseks nagu iiveldus, oksendamine, peavalu ja ärrituvus [FDA 2013].

## **Lipiide muutvad ravimid (Statiinid)**

Statiinid vähendavad kolesterooli taset läbi LDL (madala tihedusega lipoproteiin) tootmise vähendamise. Mõned nendest ravimitest vähendavad ka triglütseriidide taset. Mõned statiinid võivad tõsta HDL (kõrge tihedusega lipoproteiin) taset ning vähendada südame infarkti, insuldi ja mikroinsuldi tekke riski.

Atorvastatiin, fluvastatiin ja lovastatiin on põhilised näited nendest ravimitest. Enamusi statiine võib manustada nii tühja kui täis kõhuga. Mõned statiinid toimivad paremini kui neid manustada koos õhtusöögiga. Rohkem kui üks liiter greibimahla pole lubatud juua kui kasutatakse atorvastaiini, lovastatiini või simvastatiini. Suured kogused greibimahla võivad tõsta nende statiinide taset organismis ja seega tõsta ka riski kõrvaltoimeteks. Mõned statiinid ei anna kõrvaltoimeid greibimahlaga. Nende kohta tuleb uurida arstilt või apteekrilt. Pealegi peaksid inimesed vältima alkoholi, kuna see võib tõsta maksakahjustuste tekke riski [FDA 2013].

## **Psühhotroopsed ained**

Tänu erinevatele keemilistele klassidele ja toimemehhanismidele on olemas palju erinevaid psühhiaatriliste ainete klasse. Peaaegu kõikidel klassidel on kliiniliselt raporteeritud kõrvaltoimeks kaalutõus ja see on tõenäoliselt multifaktoriaalset päritolu. Söögiisu kasv, piiratud kehaline aktiivsus, toiduga seotud gruppide tegevus, suurenenud unevajadus ja soov taastada varem kaotatud kaal on paar võimalikku mõjurit, mis on seotud psühhiaatrilise haiglaraviga. Suitsetamine, mis on väga levinud vaimsete probleemidega inimeste seas, toob kaasa suurenenud C- vitamiini vajaduse ja väiksema toitainete tarbimise (N: folaadid ja vitamiin B12).

On tavaline, et selliste ravimite kasutamisega välditakse alkoholi. Alkohol võib suurendada nende ravimite kõrvaltoimete esinemist, nagu näiteks uimasus [Mc-Cabe et al. 2003].

## **KOKKUVÕTE**

Hea tervise jaoks on vaja mõlemat nii toitu kui ravimeid, mis aga koos kasutades võivad anda kõrvaltoimeid. Seega koostoimed peavad olema hästi kindlaks määratud. Üldiselt toidu mõju ravimitele on seotud ravimi biosaadavuse vähenemisega; samas aga toit võib muuta ravimi kliirensit. Ravimid võivad mõjutada toidu manustamist, seedimist, imendumist ja eritumist. Palju rohkem uuringuid on vaja selliste koostoimete identifitseerimiseks ja apteekrid peaksid olema teadlikud vajadusest jälgida võimalikke ravimi-toidu koostoimeid ning nõustama patsiente ravi ajal teatud toitu või jooki vältima.

## **ALLIKAD**

Avoiding drug interactions, 2013. [online],  
<http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm096391.pdf> [access: May 2013].

Auer J., 2004. Cardiovascular drugs. Handbook of drug interactions a clinical and forensic guide. Ed. A. Mozayani, P.L. ve Raymon. Humana New York, 219-292.

Bobroff B.L., Lentz A., Turner E.R., 2009. Food/drug and drug/nutrient interactions: what you should know about your medications. Univ. Florida IFAS Extens., FCS8092, 1-10.

Boullata J.I., 2010. An introduction to drug-nutrient interactions. Handbook of drug-nutrient interactions. Ed. J.I. Boullata, V.T. Armenti. Humana New York, 3-25.

Boullata J.I., 2010. Drug disposition in obesity and protein-energy malnutrition. Proc. Nutr. Soc. 69, 543-550.

Boullata J.I., Hudson M.L., 2012. Drug-nutrient interactions: A broad view with implications for practise. Acad. Nutr. Diet. 112, 4, 506-517.

Braun L., 2012. An introduction to: drug-nutrient interactions. IMER Meet March, Monash Univ., 1-41.

Bushra R., Aslam N., Khan Y.A., 2011. Food-drug interactions. Oman Med. J. 26 (2), 77-83.

Custodio M.J., Wu C.Y., Benet Z.L., 2008. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. Adv. Drug Del. Rev. 60, 717-733.

- FDA, 2013. Avoid food-drug interactions. A guide from the National Consumer League and U.S. Food Administration Avoid Food-Drug Interactions. [online], <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/GeneralUseofMedicine/UCM229033.pdf> [access: May 2013].
- Fragoso R.L., Esparza R.J., 2013. Fruit/vegetable-drug interactions: Effects on drug metabolizing enzymes and drug transporters. *Intech*, 1-34.
- Frankel H.E., 2003. Drug interactions: Basic concepts. In: *Handbook of food-drug interactions*. Eds J.B. McCabe, H.E. Frankel, J.J. Wolfe. CRC Boca Raton, 37-45.
- Lourenço L., 2001. Enteral feeding: Drug/nutrient interaction. *Clin. Nutr.* 20 (2), 187-193.
- McCabe J.B., Frankel H.E., Wolfe J.J., 2003. Monitoring nutritional status in drug regimens. *Handbook of food-drug interactions*. Eds J.B. McCabe, H.E. Frankel, J.J. Wolfe. CRC Boca Raton, 89-121.
- Moss M., 2007. Drugs as anti-nutrients. *J. Nutr. Environ. Med.* 16 (2), 149-166.
- Mukherjee K.P., Ponnusankar S., Pandit S., Hazam K.P., Ahmmed M., Mukherjee K., 2011. Botanicals as medicinal food and their effects on drug metabolizing enzymes. *Food Chem. Toxicol.* 49, 3142-3153.
- Robinson N.G., 2007. Herbs and foods that alter drug metabolism. [online], <http://csuvets.colostate.edu/pain/articlespdf/herbs%20and%20foods%20that%20alter%20drug%20metabolism.pdf> [access: May 2013].
- Scheen J.A., 2007. Diabetes, obesity and metabolic syndrome. In: *Nutrient-drug interactions*. Ed. A.K. Meckling. CRC Taylor and Francis Boca Raton, 5-17.
- Tamer C.E., Karaman B., 2006. Greyfurt Suyu ve İlaçlarla Etkileşimi. *GIDA* 31 (2), 101-106.
- Wallace J.M., Gerencser M., Surley P., 2013. Drug-nutrient depletions and known interactions. *Nutritional Solutions*. [online], [www.nutritional-solutions.net](http://www.nutritional-solutions.net) [access: 2013].
- Wunderlich M.S., 2004. Food and drug interactions. *Handbook of drug interactions. A clinical and forensic guide*. Eds Ed. A. Mozayani, P.L. Raymon. Humana Press, 379-393.
- Yaheya M., Ismail M., 2009. Drug-Food Interactions and Role of Pharmacist. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2, 4, 1-10.
- Yao T.H., Luo N.M., Hung L.B., Chiang T.M., Lin H.J., Lii K.C., Huang C.Y., 2012. Effects of chitosan oligosaccharides on drug-metabolizing enzymes in rat liver and kidneys. *Food Chem. Toxicol.* 50, 1171-1177.
- Zyl V.M., 2011. The effects of drugs on nutrition. *S. Afr. J. Clin. Nutr.* 24 (3), 38-41.