

Interactions of antidepressants, mood-stabilisers and antipsychotics with food

Interakcje leków przeciwdepresyjnych, normotymicznych i przeciwpsychotycznych z pożywieniem

Anna Wasik¹, Anna Krupa², Marcin Siwek¹



Received 11.04.2019

Accepted 25.04.2019

AFFILIATION / AFILIACJA

- 1 Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii UJ CM w Krakowie
- 2 Oddział Kliniczny Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

KEYWORDS

- antipsychotics
- antidepressants
- mood stabilisers
- food and drug interaction
- influence of food on drug pharmacokinetics

SŁOWA KLUCZOWE

- leki przeciwdepresyjne
- leki przeciwpsychotyczne
- leki normotymiczne
- interakcje leku z pożywieniem
- wpływ pożywienia na właściwości farmakokinetyczne leku

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marcin Siwek
Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii UJ CM
ul. Kopernika 21a, 31-501 Kraków, Poland
email: drmarcinsiwek@gmail.com

ABSTRACT

Aim: The aim of the paper was to review and analyse the literature addressing interactions between food and antidepressants, mood stabilisers and antipsychotics.

Literature review: The observed food and drug interactions are mutual and might lead to a decrease of the therapeutic effect, an increase of the drug toxicity or changes in the nutritional status. Drug and food interactions can modify the pharmacokinetic (e.g. absorption, metabolism) and/or pharmacodynamic properties of drugs. The food intake alters the absorption of trazodone XR, sulpiride, ziprasidone, lurasidone and quetiapine XR. Coffee, tea and possibly turmeric influence CYP1A2 in a dose-dependent manner. Fruit juices (grapefruit, Seville orange, blueberry), curcumin and piperine inhibit CYP3A4. In human studies, significant interactions between food and sertraline, clomipramine, clozapine and carbamazepine were found. Food containing tyramine was shown to interact with MAO inhibitors altering their pharmacodynamic properties. Both malnutrition and obesity may have an impact on the pharmacokinetic properties of some mood stabilisers and antipsychotics. On other hand, the majority of antipsychotics, mood stabilisers and some antidepressants induce weight gain. Changes in taste perception can occur during pharmacotherapy with some antidepressants (tricyclics, selective serotonin reuptake inhibitors), antipsychotics (risperidone) and mood-stabilisers (lithium, valproate).

Conclusions: Appropriate care and consideration must be taken when attempting to extrapolate results of *in vitro* or animal studies to humans. To evaluate the clinical significance of a specific food and drug interaction, it might be necessary to measure the concentration of the pharmaceutical compound and its metabolites in blood serum.

STRESZCZENIE

Cel: Przegląd i analiza piśmiennictwa dotyczącego potencjalnych interakcji między lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpsychotycznymi i normotymicznymi a pożywieniem.

Przegląd piśmiennictwa: Interakcje między lekami przeciwdepresyjnymi (LPD), normotymicznymi (LN) i przeciwpsychotycznymi (LPP) a produktami spożywczymi są dwustronne, mogą prowadzić do zmniejszenia efektu terapeutycznego leku lub wzrostu jego toksyczności, bądź do zmiany stanu odżywienia organizmu. Między lekiem a pożywieniem może dochodzić do interakcji farmakokinetycznych (zmiany wchłaniania, metabolizmu) lub farmakodynamicznych. Pokarm zmienia wchłanianie trazodonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (XR),

sulpirydu, ziprazidonu, lurazidonu, kwetiapiny w postaci XR. Kawa, herbata i kurkuma w zależności od dawki powodują indukcję lub inhibicję izoenzymów CYP1A2. Soki owocowe (grejpfrutowy [SG], z sewilskiej pomarańczy, borówek), kurkumina, piperyna hamują aktywność CYP3A4. W badaniach na ludziach wykazano istotne interakcje SG z sertralina, klomipraminą, klozapiną oraz karbamazepiną. Odnotowano interakcje farmakodynamiczne dla inhibitorów MAO z pożywieniem zawierającym tyraminę. Zarówno niedożywienie, jak i otyłość wpływają na parametry farmakokinetyczne niektórych leków (karbamazepiny, litu), z kolei atypowe LPP, LN i część LPD indukują wzrost masy ciała. Raportowano zmiany odczuwania smaku w przebiegu stosowania niektórych LPD (trójcyklicznych, części inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny), LPP (risperidonu) czy LN (litu, walpropinianów). **Wnioski:** Należy zachować rozwagę przy ekstrapolowaniu wyników z badań nad interakcjami leków z pożywieniem *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach na praktykę kliniczną – przy ocenie istotności klinicznej opisywanych interakcji konieczne może być oznaczenie stężenia leku i jego metabolitów w surowicy krwi.

Introduction

One of the factors that decrease patient cooperation in the use of psychotropic medications, such as antidepressants, mood stabilisers or antipsychotics, is a poor treatment response in case of intolerance/low tolerance of side effects of the medication (Srimongkon, Aslani and Chen 2018). While drug interactions are widely described in literature and reported in clinical practice, less attention is paid to the issue of interactions between psychotropic medications and food. The aim of the study is to describe and analyse potential interactions of antidepressants, mood stabilisers and antipsychotics with food in terms of their type (pharmacokinetic, pharmacodynamic) and relevance to clinical practice. The review was prepared with the Medline, PubMed, Science Direct and Springer Link databases, using the following keywords and phrases: “food AND drug interaction,” “antidepressants,” “antipsychotics,” “normothymics,” “food intake,” “antidepressants metabolism,” “lithium,” “valproate,” “ziprasidone,” “lurasidone,” “quetiapine,” “trazodone,” “food effect” and “diet,” in different configurations. The paper includes meta-analyses, reviews, original research and case reports from the years 1990–2019.

Literature review

Food and drug interaction is defined as a change in the pharmacokinetic and/or pharmacodynamic properties

of a medication or a food component or a change in the nutritional status as a consequence of pharmacotherapy. Pharmacokinetic properties refer to the quantitative description of the disposition of a medication in an organism, i.e. absorption, distribution, metabolism and excretion of a medication. Pharmacodynamic properties, on the other hand, describe the physiological or clinical effect of the drug (Genser 2008). An interaction between a drug and a food component is considered clinically significant if it results in a change in the pharmacotherapeutic response to a drug or in a change in the nutritional status of an organism (Boullata and Armenti 2010). Santos and Boullata (2005) proposed a classification of drug-food interactions, putting emphasis on their mutual and reciprocal influence, whereas in the case of some of the interactions, the drug is the influencing factor and in the case of others, it is the object/recipient of the influence of either a food component or the properties of a particular nutritional status of an organism (e.g. malnutrition, obesity, age) (Santos and Boullata 2005) (Table 1).

Influence of food components on drugs

Interactions at the stage of drug absorption

Components of food and the nutritional status of an organism may interfere with the disposition of a drug, i.e. its absorption, distribution to tissues and cells, metabolism and excretion. Welling *et al.* (1996) describe five effects

Table 1 Types of drug–food interactions (Santos and Boullata 2005)

Interacting component	Interaction object	Possible effects
Nutritional status	Drug	Treatment inefficacy or toxicity of the medication
Food or food component	Drug	Treatment inefficacy or toxicity of the medication
Specific food component or dietary supplement	Drug	Treatment inefficacy or toxicity of the medication
Drug	Nutritional status	Change in the nutritional status (e.g. water-electrolyte imbalance, weight loss or weight gain)
Drug	Food component	Change in the nutritional status (e.g. water-electrolyte imbalance, weight loss or weight gain)

of food on drug absorption, i.e. (1) reduced absorption; (2) delayed absorption; (3) increased absorption; (4) increased absorption; (5) no influence on drug absorption.

Most of the antidepressants can be taken regardless of the meals. The exceptions from this principle are moclobemide, venlafaxine and trazodone in the extended-release form (XR) (Siwek 2018). Moclobemide should be taken after a meal and venlafaxine should be taken during a meal. Nilsen and Dale (1992) showed that irregular absorption of trazodone when taken on an empty stomach improved in the case of taking the medication with a meal. An extension of the time after which the maximum concentration (T_{max}) was reached was observed, with no differences in drug bioavailability and half-life (Nilsen and Dale 1992). Administration of extended-release trazodone (XR) immediately after a meal with high fat content resulted in an increase in the maximum concentration (C_{max}) with no significant effect on the size of the area under the drug concentration curve (AUC) and T_{max} (Herr and Caspi 2011). Considering the above relations, trazodone in the XR form should be taken on an empty stomach.

For the majority of antipsychotics, no significant effect of consuming the drug with food was observed, except for ziprasidone, lurasidone, sulpiride and quetiapine (XR). The bioavailability of ziprasidone increases to 60% when it is taken with a meal of at least 500 kcal (Citrome 2009). Preskorn *et al.* (2013) showed that in the group of patients who were taking 120 mg of lurasidone during a meal, AUC and C_{max} increased by 2 and 3 times respectively, compared to patients who were taking the drug without a meal. According to the recommendations of the FDA (Food and Drug Administration), lurasidone should be taken with a meal of a minimum calorie content of 350 kcal (Preskorn *et al.* 2013). Similarly, food reduces the absorption of sulpiride, limiting its bioavailability (Welling 1996); therefore, it should be taken 1 hour before or 2 hours after a meal. In turn, meals high in fat, increase AUC and C_{max} of quetiapine in the extended-release form (XR). Consumption of a light meal did not significantly affect pharmacokinetic parameters of the medication (Bui *et al.* 2013). Nevertheless, the summary of product characteristics recommends that the product is taken without a meal (quetiapine, SmPC).

Foods containing dietary fibre may interact pharmacokinetically with some psychotropic drugs, reducing their bioavailability. In an *in vitro* study, Watanabe *et al.* (2006) demonstrated that amitriptyline and imipramine show significant adsorption to fibrin (sodium alginate). The same effect was observed in an *in vivo* study in which the researchers showed that administration of 3% sodium alginate to rats reduced C_{max} and AUC of imipramine administered at a dose of 30 mg/kg body weight P.O. while prolonging T_{max} (Watanabe *et al.* 2008). Dietary fibre in food may delay the release of TCAs, such as imipramine and amitriptyline. Among the compounds that influence the absorption of medications are polyphenols contained in coffee (*Coffea arabica*) and tea (*Camelia sinensis*), which reduce the absorption of typical antipsychotics, such as haloperidol or chlorpromazine (Cheeseman and Neal 1981). Pronsny and Crowe (2012) also indicate that a high-fibre diet and the consumption of vegetables, fish, meat and vitamin C can reduce the absorption of TCAs (Pronsny and Crowe 2012).

Interactions at the stage of drug metabolism

Active substances in the diet may interact with the medications used and consequently lead to changes in the treatment response or to adverse effects. Hanley *et al.* (2011) stress the necessity to correctly interpret the description of interactions between drugs and food components, emphasising the distinction between statistical and clinical significance and the importance of the therapeutic index of a drug (narrow vs. wide) in estimating the level of an interaction and avoiding conclusions on clinical effects of the interactions based solely on changes in the area under the drug concentration curve (AUC) (Hanley *et al.* 2011). Simultaneous administration of drugs that are metabolised by a selected cytochrome P450 with food products containing cytochrome inhibitors results in an increase in blood drug concentration, increasing the risk of adverse effects (in the case of active substances in the form of a prodrug, there is an opposite effect). On the other hand, induction of an appropriate CYP results in an increase in metabolism and consequently, a decrease in the treatment effect of the drug. Data on the metabolism of antidepressants, mood

stabilisers and antipsychotics (Tables 2–4) and effects of foods on CYP P450 activity (Table 5) are presented below. What is noteworthy is the amount and type of food that potentially interacts with psychotropic drugs metabolised by CYP P450, e.g. everyday consumption of cabbage, legumes, spices (turmeric, garlic, liquorice, pepper, paprika), fruit, fruit juice or honey.

Interactions that disrupt metabolism by CYP1A2

Among food products, the inductive effect on isozyme CYP1A2 is exerted by some plants of the cruciferous family,

i.e. broccoli or Brussels sprouts, and by meat grilled with the use of charcoal (Hodges and Minich 2015). Kall *et al.* (1997) demonstrated that the administration of 500 mg of fresh broccoli to healthy volunteers over 12 days resulted in a 19% increase in YP1A2 isozyme activity, with no significant effect on CYP2E1 isozyme activity (Kall *et al.* 1997).

Fontana *et al.* (1999) proved that the administration of (charred) roasted meat to healthy volunteers causes the induction of CYP1A2 in the liver and small intestine. Compounds that show inductive activity towards CYP1A2 are probably heterocyclic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons (Fontana *et al.* 1999).

Table 2 Metabolism of antidepressants and their influence on liver enzymes (Sivek 2018)

Relationship	Inhibitory effect					Substrate				
	CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4	CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4
Antidepressants										
Agomelatine	0	0	0	0	0	Yes	Yes	Yes	No	No
Amitriptyline	0	0	+	+++	++	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Duloxetine	0/+	++	0/+	0/+	0/+	Yes	No	No	Yes	No
Fluvoxamine	++++	+	++++	++	++	Yes	No	Yes	Yes	No
Fluoxetine	+/+++	+++	+	++	++	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Mirtazapine	0	no data	no data	+	0	Yes	No	No	Yes	Yes
Moclobemide	0	+	0/+	+	0	No	No	Yes	No	No
Paroxetine	++	++	++	++++	++	No	No	No	Yes	Yes
Reboxetine	0	0	0	+	+	No	No	No	Yes	Yes
Sertraline	+	+	+	++	+	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Venlafaxine	0	0	0	0	0	No	No	No	Yes	Yes
Vortioxetine	0	0	0	0	0	No	No	No	Yes	No

0 – no influence; + slight influence; ++ moderate influence; +++ strong influence; ++++ very strong inhibitory influence on isozymes CYP P450. The main enzyme responsible for metabolism is marked in bold.

Table 3 Metabolism of antipsychotics and their influence on liver enzymes (Voron and Sivek 2018, Bazire 2018)

Antipsychotic	Liver enzyme that metabolises the drug	Liver enzyme that is inhibited by the drug
Amisulpride	excreted by the liver	
Aripiprazole	2D6, 3A4	
Asenapine	1A2, UGT1A4	2D6*
Brexpiprazole	2D6, 3A4	
Phenothiazine derivatives	2D6, 1A2	2D6, 1A2
Haloperidol	2D6, 3A4, 1A2	2D6
Cariprazine	3A4, 2D6	2D6*, 3A4*
Clozapine	1A2, 3A4, 2D6, 2C19, UGT, FMO	2D6*
Quetiapine	3A4	
Olanzapine	1A2/2D6/ 2C19/UGT	
Risperidone	2D6/3A4	2D6
Sertindole	2D6/3A4	
Ziprasidone	3A4/1A2	

Table 4 Metabolism of antipsychotics and their influence on liver enzymes (Voron and Sivek 2018, Bazire 2018)

Medication	Liver enzyme that metabolises the drug	Liver enzyme that is inhibited by the drug	Liver enzyme that is induced by the drug
Lithium	Excretion by the liver	–	–
Lamotrigine	UGT1A4	–	–
Carbamazepine	CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2, UGT2B7	–	CYP 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 2D6, UGT1A4
Valproates	2C9/UGT	UGT1A4, UGT2B7, CYP2C9, CYP2C19	–

Consumption of resveratrol in red wine at a dose of 1 g for 4 weeks in healthy volunteers resulted in a 16% decrease in the ratio of the concentration of caffeine to the metabolites of caffeine, indicating the inductive effect of resveratrol on CYP1A2 activity (Chow *et al.* 2010). CYP1A2 is inhibited by capsaicin contained in red chilli peppers and *Apiaceae* (carrot and celery) (Lampe *et al.* 2000).

Caffeine, contained in coffee, tea and energy drinks (there is about 83 mg of caffeine in a cup of coffee), is a substrate of the isozyme CYP1A2 (Gennaro and Abrigo 1992, Nordmark *et al.* 1999). Jeppensen *et al.* (1996) evaluated the significance of the interaction between fluvoxamine administered at a dose of 50–100 mg/day for 12 days and caffeine (200 mg) administered on the 12th day with the drug. Administration of fluvoxamine resulted in a decrease of caffeine clearance and increase of its half-life (Jeppesen *et al.* 1996). Another study showed that *in vitro* application of fluvoxamine inhibited the N-demethylation of caffeine that leads to the formation of its metabolites. Caffeine intake during pharmacotherapy with fluvoxamine, which is a powerful CYP1A2 inhibitor, may lead to symptoms of caffeine intoxication (Rasmussen *et al.* 1998).

Interactions that disrupt metabolism by CYP2B6

Bupropion belongs to medications that are metabolised by isozyme CYP2B6. Isozyme CYP2B6 is the main enzyme that catalyses the hydroxylation of bupropion leading to the formation of its metabolite, 4-OH-bupropion, which in the steady-state reaches C_{max} and AUC levels that are respectively 4–7 and 10 times higher than the levels reached by the parent drug. Other isozymes are less involved in the metabolism of the drug to active metabolites. Inhibition of the CYP2B6 isozyme activity results in an increase in serum bupropion concentration, which consequently increases the risk of adverse effects, including lowering of the seizure threshold (Jefferson *et al.* 2005). Foods that proved to have an impact on CYP2B6 isozyme in *in vitro* studies are turmeric and liquorice root products (Shamsi *et al.* 2017) and catechins contained in green tea, in particular epigallocatechin gallate (EGCG) (Misaka *et al.* 2013).

Interactions that disrupt metabolism by CYP3A4

Among the foods that may interact with drugs due to the activity of CYP3A4 isozymes, the most reports concern

grapefruit juice (Schmidt and Dalhoff 2002). The mechanism of the influence of active substances contained in grapefruit juice on drug metabolism is complex. In *in vitro* and *in vivo* studies, grapefruit juice shows the ability to inhibit both reversibly and irreversibly (enzyme inactivation) the activity of cytochrome P450 CYP3A4. The described effect is attributed to bergamottin, 6,7-dihydroxybergamottin (reversible inhibition) and furanocoumarins (irreversible inhibition) (Bailey *et al.* 2003). With an average single intake (200–250 ml daily), grapefruit juice inhibits CYP3A4 activity in the small intestine without affecting the activity of liver isozymes (which are inhibited in case of a high consumption of grapefruit juice) (Bailey *et al.* 2013). Additionally, grapefruit juice inhibits the activity of the P-glycoprotein, which is located on the apical plasma membrane of enterocytes and hepatocytes and is responsible for limiting drug absorption to cells through transport to bile and intestines, which results in an increase in drug serum concentration. Flavonoids contained in grapefruit juice and other fruit juices inhibit the activity of the OATP2A transporter (anion transporting polypeptide) responsible for the transport of triptans and antihistamines (Hanley *et al.* 2011).

Lee *et al.* (2002) conducted a study where they examined the effect of grapefruit juice on sertraline metabolism *in vitro* (using microsomal cells of human lymphoblasts with CYP3A4 isozyme expression) and *in vivo* (in 5 patients taking 55 mg of sertraline on average for at least 6 weeks, followed by another week of concurrent administration of sertraline and 240 ml of grapefruit juice). The study showed that grapefruit juice significantly inhibited the metabolism of the drug, resulting in an increase in its blood concentration. No intensification of adverse drug reactions was observed when serum concentration increased (Lee *et al.* 2002).

Vandel *et al.* (1999) demonstrated that the administration of 250 ml of grapefruit juice to patients receiving 100 mg of clomipramine resulted in a decrease in the blood concentration of the drug and its metabolite (Vandel *et al.* 1999). Garg *et al.* (1998) evaluated the influence of grapefruit juice on pharmacokinetic parameters of carbamazepine. The researchers showed that the administration of 300 ml of grapefruit juice to 5 participants (the other the subjects received a glass of water) for two consecutive days together with 200 mg of carbamazepine resulted in an increase of C_{max} and C_{min} in the steady-state

and an increase in AUC; no effect on T_{max} was observed (Garg *et al.* 1998). Lane *et al.* (2001) evaluated the effect of grapefruit juice administration on clozapine metabolism by CYP1A2 and CYP3A4 isozymes. In 15 patients with treatment-resistant schizophrenia, the administration of 250 ml of grapefruit juice for 14 days together with their daily dose of clozapine did not significantly change pharmacokinetic parameters of clozapine. No significant changes were noted in the clinical picture of the disorder measured by various scales, including the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), the Clinical Global Impression – Improvement scale (CGI-I) and Calgary Depression Scale (Lane *et al.* 2001).

Moreover, an inhibitory effect on CYP3A4 isozymes is documented in the case of piperine contained in black pepper, curcumin contained in turmeric or capsaicin contained in chilli peppers, 100 mg/kg of soybean extract and 2 g/kg/day of frozen and dried curly kale (Hodges and Minich 2015). Tsujimoto *et al.* (2017) demonstrated that cabbage and green pepper juices inhibit the activity of recombinant CYP3A4 and isozymes from adenocarcinoma cell line LS180. Onion juice strongly and reversibly inhibited the activity of recombinant CYP3A4 (Tsujimoto *et al.* 2017). In an *in vivo* study on rats, it was shown that turmeric at a dose of 50 and 100 mg/kg and curry have an inductive effect on CYP3A4 isozyme activity (Hsieh *et al.* 2014).

Interactions that disrupt metabolism by CYP2C19

In vitro studies show the inhibitory effect of liquorice, confectionery containing liquorice extract and garlic on CYP2C19 (Nutescu *et al.* 2011, Yamasaki *et al.* 2012).

Interactions that disrupt metabolism by CYP2D6

Bergamottin contained in fruit juices (grapefruit, Seville orange), piperine in black pepper (Murray 2006, Shamsi *et al.* 2017) and capsaicin (Zhai *et al.* 1998, Babbar *et al.* 2010) inhibit CYP2D6 activity. In a 4 week clinical trial, the administration of 1g of resveratrol resulted in the inhibition of CYP2D6 activity (Chow *et al.* 2010).

Based on the results of a study on rats by Marahatt *et al.* (2014), a potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between soybean extract and valproic acid can be assumed. Researchers showed that the administration of valproic acid together with soybean extract to rats for 5 days resulted in a significant reduction in C_{max} and AUC of the drug and an increase in the drug clearance and distribution volume. It was also shown that soybean extract induces liver enzymes responsible for drug glucuronidation (UGT) and increases their expression. As a result, the therapeutic effect of the drug was weakened (in the case of the administration of the drug with soybean extract, both the concentration of valproic acid and the concentration of the gamma-Aminobutyric acid in the brain were lower in comparison to the control group) (Marahatta *et al.* 2014).

Pharmacodynamic interactions

In the case of the administration of MAO inhibitors (monoamine oxidase inhibitors, MAOI) with foods containing tyramine, serious complications in the form of a hypertensive crisis (sudden increase in blood pressure,

Table 5 Influence of selected foods on the activity of cytochrome P450 enzymes (*in vitro* and *in vivo*)

Food/spice	Substance that takes part in the interaction	Induction	Inhibition	Examination
Coffee, tea, energy drinks, cola	Caffeine		CYP1A2 (is a substrate and slight inhibitor)	(Carrillo and Benitez 2000)
Tea	Theaflavins, flavonoids	CYP1A21	CYP1A11 CYP2B1 ²	(Murray 2006, Moon <i>et al.</i> 2006)
Red wine	Trans-resveratrol, gallic acid		CYP3A ³	(Won <i>et al.</i> 2012)
Beer	Isoxanthohumol, 8-prenylnaringenin,		CYP3A4 ³	(Won <i>et al.</i> 2012)
Cruciferous vegetables (cabbage, radish, cauliflower, Brussels sprouts, broccoli, bittercress)	Indole-3-carbinol Isothiocyanates	CYP1A11 CYP1A21 CYP2B11 CYP2B21	CYP2E1 ³	(Murray 2006, Tsujimoto <i>et al.</i> 2017)
Parsley, thyme, celeriac	Apigenin		CYP2C9 ³ CYP3A4 ³ CYP19 ³	(Korobkova 2015)
Legumes	Daidzein		CYP1A21 CYP3A4 ³	CYP1B1 ³ (Moon <i>et al.</i> 2006)
Tomato/tomato juice			CYP3A4 ³	(Sunaga <i>et al.</i> 2012, Tsujimoto <i>et al.</i> 2017)

Table 5 In continuo

Food/spice	Substance that takes part in the interaction	Induction	Inhibition	Examination
Onion juice			CYP3A4 ³	(Tsujiimoto <i>et al.</i> 2017)
Garlic			CYP2C9 ³ CYP2C19 ³ CYP3A4 ³	(Nutescu <i>et al.</i> 2011)
Soybeans	Soy protein	CYP3A1 ² CYP3A2 ² CYP3A11 ³ CYP4A14 ² CYP4A21 ²	CYP1A1 ² CYP4A10 ²	(Ronis 2016)
Liquorice root (<i>Glycyrrhiza glabra</i>): spice, confectionery, non-alcoholic beverages, sambuca, tea	Isoliquiritigenin, glabridin, licoricidin		CYP2B6 ³ CYP2C8 ³ CYP2C9 ³ CYP2C19 ³ CYP3A4 ³	(Li <i>et al.</i> 2017, Nutescu <i>et al.</i> 2011)
Chinese liquorice (<i>Glycyrrhiza uralensis</i>): spice, confectionery, non-alcoholic beverages, sambuca, tea	Isoliquiritigenin, glabridin, licoricidin		CYP2B6 ³ CYP2C8 ³ CYP2C9 ³ CYP2C19 ³	(Li <i>et al.</i> 2017)
<i>Glycyrrhiza inflata</i> liquorice root: spice, confectionery, non-alcoholic beverages, sambuca, tea	Isoliquiritigenin, glabridin, licoricidin		CYP2C ³ CYP1A2 ³ CYP2B6 ³ CYP2D6 ³ CYP3A4 ³	(Li <i>et al.</i> 2017, Nutescu <i>et al.</i> 2011)
Grapefruit juice	Bergamottin, naringin, naringenin	CYP2C91	CYP3A41 CYP1A21	(Murray 2006, Ased <i>et al.</i> 2018, Won <i>et al.</i> 2012, Girenavar <i>et al.</i> 2007)
Lime juice	Bergamottin		CYP3A41	(Murray 2006)
Seville orange juice/marmalade/jam	Bergamottin		CYP3A41	(Bendich 2010, Won <i>et al.</i> 2012)
Pomelo juice	Bergamottin	CYP2C91	CYP3A41	(Grenier <i>et al.</i> 2006, Girenavar <i>et al.</i> 2007)
Grape juice		CYP1A21	CYP2C9 ³	(Dong <i>et al.</i> 1999, Srinivas 2013)
Cranberry juice	Quercetin, carotenoids, anthocyanin Phenolic acids		CYP3A4 ³ CYP2C9 ³	(Srinivas 2013, Mouly <i>et al.</i> 2017)
Black pepper, cinnamon, clove, nutmeg	Methylenedioxyphenyl derivatives	CYP1A ² CYP2B ²		(Murray 2006)
Nutmeg	Myristicin		CYP1A ³	(Murray 2006, Yang <i>et al.</i> 2015)
Ginger		CYP2C9 ³ CYP3A4 ³		(Nutescu <i>et al.</i> 2011, Imura <i>et al.</i> 2010)
Black pepper Long pepper	Piperine		CYP3A4 ² CYP1A2 ³ CYP2D6 ³	(Murray 2006, Shamsi <i>et al.</i> 2017)
Chili pepper	Capsaicin		CYP1A21 CYP2D61 CYP3A ²	(Babbar i wsp. 2010, Zhai <i>et al.</i> 2013)
Turmeric (saffron)	Curcumin		CYP3A4 ² CYP1A2 ³ CYP2B6 ³ CYP2C9 ³ CYP2D6 ³	(Appiah-Opong <i>et al.</i> 2007, Zhang <i>et al.</i> 2007, Bahramsoltani <i>et al.</i> 2017, Shamsi <i>et al.</i> 2017)
Galangal	Galangin		CYP1A1 ³	(Moon <i>et al.</i> 2006)
Natural honey	Chrysin		CYP1A1 ³ CYP1B1 ³ CYP2C9 ³ CYP19 ³	(Korobkova 2015, Moon <i>et al.</i> 2006)
Meat barbecued to the point of charring its surface	Heterocyclic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons	CYP1A21		(Fontana <i>et al.</i> 1999, Larsen and Brøsen 2005)

¹ The influence of the examined substance was confirmed in an *in vivo* study on humans² The influence of the examined substance was confirmed in an *in vivo* study on rats³ The influence of the examined substance was confirmed in an *in vivo* study

chest pain, headache, double vision, nausea and vomiting) may arise (Fiedorowicz and Swartz 2004). The risk of hypertensive crisis is a result of the stimulation of α -adrenergic receptors by norepinephrine released in large amounts from synaptic vesicles when the mechanism of NE concentration regulation is blocked (Report 2007). Strict dietary restrictions applied during MAOI pharmacotherapy concerned mainly irreversible MAOI inhibitors, such as isocarboxazid, phenelzine. Treatment with reversible MAOI inhibitors does not require such strict dietary restrictions (Fiedorowicz and Swartz 2004). Researchers from Sunnybrook and the Women's College Health Sciences Centre at the University of Toronto reviewed dietary proposals for MAOI patients, taking into account the content of tyramine in foods that were previously considered to be unacceptable (Flockhart 2012). It is recommended that patients do not eat mature cheeses (with fermentation eyes or intense smell), banana peels, soy-based products (soy sauce, tofu), unpasteurised or non-alcoholic beer, dried or fermented meat, sauerkraut and condensed barley extract. The products that can be consumed during the use of MAOI include processed cheeses, such as ricotta and mozzarella, fresh and properly stored fruit and moderate amounts of coffee and chocolate (Table 6). Pizza from large commercial outlets contains less than 6 mg of tyramine and can also be consumed by MAOI patients (Shulman and Walker 1999). Paulsen *et al.* (2012), based on a literature review, determined a safe no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of tyramine, which in healthy individuals ranges from 100 to 200 mg when administered with water or in capsules.

Zhang *et al.* (2014) conducted a study on rats where they observed the interaction between a high-fat diet and valproic acid application, which led to fatty liver disease. It was shown that valproic acid inhibits lipid metabolism (disturbing the beta-oxidation of fatty acids)

and this effect is enhanced by a high-fat diet, resulting in an increase in liver lipid content.

The influence of nutritional status on the activity of drugs

Boullata and Armenti (2010) draw attention to the impact of the nutritional status (malnutrition, being overweight, obesity) on the therapeutic effect of a drug and on the risk of indirect adverse effects on its absorption, distribution and elimination. They indicate that extreme malnutrition may lead to a reduction in the absorption and transport of the drug from cells and tissues or to a slowdown in its metabolism, resulting in an increase in blood concentration of the drug and a risk of intoxication (in the case of substances with narrow therapeutic indexes). Anorexia nervosa is a disorder concomitant with bipolar disorder (BD) and schizophrenia (SCZ) in about 74% and 4% of patients respectively (Wildes *et al.* 2008, Kouidrati *et al.* 2014). Due to the aforementioned dangers connected to malnutrition, in patients suffering from these disorders, blood drug levels should be regularly monitored. Obesity, on the other hand, may affect the distribution and clearance of drugs and the volume of distribution of hydrophilic and lipophilic drugs may be changed (Boullata and Armenti 2010). This is a particularly important issue for patients with SCZ or BP as the prevalence of obesity in this clinical population is as high as 60% (McElroy 2009).

Caraco *et al.* (1992) studied the effect of body weight reduction (on average by 30 kg in about 11 months) on pharmacokinetic properties of carbamazepine used at a dose of 200 mg in 6 volunteers with diagnosed obesity without accompanying mental disorders. It was observed that the decrease in body weight was associated with a significant shortening of the half-life of the drug and a decrease in its volume of distribution. Obesity had

Table 6 Unacceptable and acceptable products during MAOI pharmacotherapy

Products prohibited in an MAOI diet	Products permitted in an MAOI diet
Mature cheese (e.g. cheeses with fermentation eyes, a strong smell or salty, pungent flavour)	Processed cheese, mozzarella, ricotta, cream cheese, commercial low-tyramine pizza Fresh milk Cream Yoghurt Ice-cream
Banana peel	Banana flesh and all other fresh, properly stored fruits
Fava beans	Avocado and all other fresh, properly stored vegetables
Soybeans	Soy products (e.g. soy sauce or tofu)
Soy milk	Bottled or canned beer
Beer, including non-alcoholic beer	
Concentrated yeast extract (e.g. Marmite), sauerkraut	Brewer's yeast
Excessive amounts of caffeine	Other yeast extracts
Excessive amounts of chocolate	Sodium glutamate
Over-the-counter supplements containing tyramine	Moderate amount of caffeine Moderate amount of chocolate

a positive correlation with an excessive increase in volume of distribution and extended half-life (Caraco *et al.* 1992). Another study compared the pharmacokinetic properties of carbamazepine (up to 120 h after administration) administered at a dose of 200 mg in 31 healthy volunteers (18 obese, 13 normal body weight). In the group with diagnosed obesity, distribution volume and half-life of carbamazepine were statistically significantly elevated, with insignificant effect on carbamazepine clearance (Caraco *et al.* 1995).

In obese patients, the renal clearance of lithium is elevated, as is secretion in the renal tubules, which can hinder the therapeutic effect of the drug. It is necessary to monitor blood drug concentration and an increased dose (as compared to people without obesity) is necessary to obtain a therapeutic concentration (Reiss *et al.* 1994). It is recommended to monitor the drug concentration in obese patients with SCZ or BD and adjust the dose needed to establish a therapeutic concentration.

The influence of drugs on the nutritional status

Some of the applied antidepressants, mood stabilisers and antipsychotics influence the nutritional status of the organism. This effect may have different mechanisms, ranging from the effect on taste perception, changes in appetite (increase/decrease), to disturbances of the absorption and distribution of vitamins, micro- and macronutrients and enzymes (Schiffman 2018). Table 7 summarises the influence of antidepressants, mood stabilisers and antipsychotics on body weight, taste perception and the risk of inducing changes in water-electrolyte balance.

The mechanism of body weight increase observed during the use of some antidepressants is complex, including activity of specific receptors (5-HT_{2C}, H₁ antagonism, M₃ agonism), reduced energy expenditure due to sedation observed during the use of certain antidepressants, change in dietary preferences and drying of oral mucosa leading to increased consumption of high-calorie snacks and drinks (Carvalho *et al.* 2016). Significant increase in body weight is observed in the case of the use of some antipsychotics (highest in the case of olanzapine, clozapine, risperidone). It is associated with both increased hunger and changes in lipid metabolism (hyperlipidemia). The mechanism of weight increase induced by antipsychotics is complex and may result from antagonism to 5-HT_{2C}, D₂, H₁, M₁, M₃ receptors and agonism to 5-HT_{1A} and H₃ receptors (Kroeze *et al.* 2003, Dill *et al.* 2013). Weight gain may also result from elevated leptin levels connected to the use of antipsychotics (Ragguett *et al.* 2017) as elevated blood levels of leptin in schizophrenic patients have a positive correlation with high BMI (Potvin *et al.* 2015). In the group of mood stabilisers, a significant risk of weight gain was documented for lithium and valproate (Hasnain *et al.* 2012).

Lithium-induced intensification of appetite and thirst can increase the intake of high-calorie drinks. The use of lithium is also associated with water retention in the body and insulin-like effects, i.e. inducing an increase in glucose absorption (Vendsborg 1980) and may also lead to the development of hypothyroidism (Hayes *et al.* 2016) and an increase in leptin levels. On the other hand, the use of valproate may result in an increase in body weight resulting from the mechanism of increased thirst and appetite and its influence on the metabolism of fatty acids (fatty acid β -oxidation disorder) (Elmslie *et al.* 2006).

Negative influence on taste sensations may cause reduced food intake and consequently result in malnutrition. There are several mechanisms by which taste perception disorders can develop. They can result from the dysfunction of taste buds, the dysfunction of ion channels neurons that detect salty or bitter taste or changes in the system of secondary cell transmitters, i.e. nucleosides or inositol triphosphate, leading to a metallic after-taste in the mouth (Naik *et al.* 2010).

Another mechanism reported is the reduction of saliva production leading to the drying of oral mucosa (xerostomia), observed during the use of some antidepressants. Results of a review conducted by Wang *et al.* (2018) showed that the highest risk of dryness of oral mucosa was reported for TCAs and the lowest for SSRIs (serotonin reuptake inhibitors) (due to their low affinity to M₃ and alpha-adrenergic receptors) (Wang *et al.* 2018). TCAs (i.e. amitriptyline, nortriptyline, clomipramine, doxepin) and venlafaxine may impair taste sensations. TCAs may not only change the taste sensations in the mouth after administration, but also the taste of other substances such as salt or sugar. Cases of gustatory hallucinations during the use of trazodone, carbamazepine and risperidone have been reported. Among patients treated with antipsychotics, there were cases of taste disorders after the administration of haloperidol, olanzapine and risperidone. Taste disorders during the use of carbamazepine may be associated with its adverse effect, hyponatremia, that results in what is known as sweet dysgeusia (taste perception disorder) (Doty *et al.* 2008). Antipsychotics that do not induce taste disorders include quetiapine, aripiprazole, asenapine and ziprasidone (Boullata and Armenti 2010).

In addition, fluoxetine, in *in vitro* and *in vivo* studies on humans, reduces the absorption of neutral amino acids, which can lead to a change in the nutritional status of the body (Urdaneta *et al.* 1998).

Changes in the water-electrolyte balance

The use of SSRIs or venlafaxine presents a higher risk of hyponatremia as compared to other antidepressants, while the lowest risk is observed when using bupropion, mirtazapine or reboxetine. Hyponatremia in the course

of an abnormal release of antidiuretic hormone may develop during the first month of using antidepressants. The risk of developing hyponatremia as a side effect of pharmacotherapy is increased in the elderly, women, pregnant women, in the case of co-occurrence of diabetes, hypothyroidism, renal failure, dehydration or overheating, chronic obstructive pulmonary disease, long-term polydipsia or schizophrenia, in case of smoking and weight loss (Siwek 2018).

One of the adverse effects of SSRIs and TCAs is the disturbance of calcium and phosphate metabolism, which increases the risk of osteoporosis and bone fractures. Chronic use of antidepressants, in particular SSRIs, is associated with changes in the activity of osteoblasts and osteoclasts, leading to a reduction in bone mineral density (BMD) (Eom *et al.* 2012). Additionally, Marinissen (2014) showed that the use of antidepressants (in particular TCAs) had a significant correlation with lower concentration of biologically active vitamin D3 form (1.25-OH-D3), which is responsible for the balance between the activity of osteoclasts and osteoblasts (Marinissen 2014). A meta-analysis conducted by Zhou *et al.* (2018) found that BMD levels measured in the lumbar spine were lower among people using SSRIs compared to the population not taking SSRIs, especially among people over 55 years of age. No such correlation was found for the BMD of femoral neck or hip joint bones (Zhou *et al.* 2018). Warden and Fuchs, on the other hand, point to the poor quality of evidence on the impact of SSRIs on the skeletal system, stressing that most of the data comes

from observational studies, while there is a lack of longitudinal prospective studies. The aforementioned authors also point out that the population of people treated with antidepressants is at the same time the population that is at a highest risk of primary osteoporosis (women over 40) (Warden et Fuchs 2016, Pratt *et al.* 2011). Saraykar *et al.* (2017) conducted an observational study on 250 women over 65 years of age who reported to an outpatient clinic to check the state of their skeletal system. The results of the analysis of subgroups that took or did not take SSRIs did not show any differences in BMD of the femoral neck or the spine (Saraykar *et al.* 2017). In the case of the occurrence of several risk factors for fractures (i.e. long-term use of high-dose antidepressants, age over 50, post-menopause in women, lower weight in men), it is recommended to monitor BMD and if necessary, change the medication to antidepressants with a lower risk of inducing changes in the water-electrolyte balance, i.e. trazodone or mirtazapine (Siwek 2018).

In addition, in the course of valproic acid pharmacotherapy, cases of carnitine deficiency were observed. Valproate can inhibit liver carnitine synthesis, leading to complications such as hyperammonemia. In cases where hyperammonemia occurs induced by the administration of valproate, in infants and children and in patients with several risk factors for hepatotoxicity, l-carnitine supplementation is recommended. The use of valproate is also associated with a reduction in the concentration of selenium, zinc and folic acid (Boullata and Armenti 2010).

Table 7 Influence of antidepressants, mood stabilisers and antipsychotics on body weight, sense of taste and water-electrolyte balance (Hasnain and Vieweg 2013, Lepist and Ray 2017, Siwek 2018)

Medication	Influence on body weight	Influence on the sense of taste	Electrolyte imbalances, vitamin and micronutrient deficiencies
Agomelatine	0		
Amitriptyline	↑	Weakened sense of taste	Hyponatremia**
Bupropion	0/↓	Distorted sense of taste	Hyponatremia*
Citalopram	0/↑		Hyponatremia***
Desvenlafaxine	0	Distorted sense of taste	Cases of hyponatremia were reported
Doxepin	↑	Distorted sense of taste	Hyponatremia**
Duloxetine	↓	Distorted sense of taste	Hyponatremia**
Escitalopram	0/↑		Hyponatremia***
Fluoxetine	0/↓	Distorted sense of taste	Cases of hypokalaemia were reported, hyponatremia***
Fluvoxamine	0/↓		Hyponatremia***
Imipramine	↑	Weakened sense of taste	Hyponatremia**
Clomipramine	↑	Distorted sense of taste	Hyponatremia**
Maprotiline	↑		Hyponatremia**
Mirtazapine	↑		Hyponatremia*
Mianserin	↑		
Moclobemide	0		Hyponatremia**

Table 7 In continuo

Medication	Influence on body weight	Influence on the sense of taste	Electrolyte imbalances, vitamin and micronutrient deficiencies
Paroxetine	0/↑	Distorted sense of taste/loss of the sense of taste	Hyponatremia**
Reboxetine	↓		Hyponatremia*
Sertraline	0/↓	Distorted sense of taste	Hyponatremia***
Trazodone	0	Gustatory hallucinations	Hyponatremia*
Venlafaxine	0/↓	Distorted sense of taste/weakened sense of taste	Hyponatremia***
Vortioxetine	0/↓		Two cases of hyponatremia
Carbamazepine	↑	Distorted sense of taste/loss of the sense of taste, gustatory hallucinations	Folic acid deficiency, hyponatremia
Lithium	↑	Distorted sense of taste, impression of a metallic taste	Hypokalaemia
Valproates	↑	Distorted sense of taste	Deficiency of folic acid, niacin, zinc, selenium, carnitine, hyponatremia
Lamotrigine	0		
Aripiprazole	0		
Asenapine	0		
Illoperidone	↑		
Lurasidone	0		
Clozapine	↑		Selenium deficiency
Quetiapine	↑		
Olanzapine	↑		
Paliperidone	↑		
Risperidone	↑	Gustatory hallucinations	Hypokalaemia
Ziprasidone	0		

↑ – risk of weight gain, 0/↑ – slight risk of weight gain, ↓ – risk of weight loss, 0/↓ slight risk of weight loss, 0 – minimal risk of influence on body mass, * – slight risk of hyponatremia, ** – moderate risk of hyponatremia, *** – significant risk of hyponatremia

Conclusions

Drug-food interactions of antidepressants, mood stabilisers and antipsychotics are mutual and may take the form of pharmacokinetic interactions when the absorption, metabolism or excretion of a drug is altered by the effect of a food component (i.e. fruit juices, *Apiaceae* vegetables, cruciferous vegetables, spices) or the nutritional status of an organism (malnutrition,

obesity). They may also take the form of pharmacodynamic interactions, resulting from the overlapping effects of the internal activity of a drug and a food component. Caution should be used when extrapolating results from *in vitro* and *in vivo* animal studies to clinical practice. It may be necessary to determine the serum concentration of the drug and its metabolites when assessing the clinical relevance of the interactions described. ■

Wstęp

Jednym z czynników ograniczających współpracę pacjenta podczas stosowania leków psychotropowych, takich jak leki przeciwdepresyjne (LPD), normotymiczne (LN) czy przeciwpsychotyczne (LPP), jest słaba odpowiedź terapeutyczna przy nietolerancji/niskiej tolerancji działań niepożądanych leku (Srimongkon, Aslani i Chen 2018). O ile interakcje leków między sobą są szeroko opisywane

w literaturze i raportowane w praktyce klinicznej, mniej uwagi poświęca się kwestii interakcji leków psychotropowych z pożywieniem. Celem pracy jest dokonanie opisu i analizy potencjalnych interakcji LPD, LN i LPP z pożywieniem pod kątem ich rodzaju (farmakokinetyczne, farmakodynamiczne) oraz znaczenia dla praktyki klinicznej. Przy opracowaniu przeglądu korzystano z baz danych Medline, PubMed, Science Direct, Springer Link, używając następujących słów kluczowych i fraz:

„food AND drug interaction”, „antidepressants”, „antipsychotics”, „normothymics”, „food intake”, „antidepressants metabolism”, „lithium”, „valproate”, „ziprasidon”, „lurasidone”, „quetiapine”, „trazodone”, „food effect”, „diet”, w różnych konfiguracjach. W pracy uwzględniono zarówno metaanalizy i przeglądy, badania oryginalne, jak i opisy przypadków pochodzące z lat 1990–2019.

Przegląd piśmiennictwa

Interakcje między lekami a żywnością (*food and drug interaction*) definiowane są jako zmiany we właściwościach farmakokinetycznych i/lub farmakodynamicznych leku bądź składnika zawartego w pożywieniu, lub jako zmiana statusu odżywienia w konsekwencji zastosowania leku. Właściwości farmakokinetyczne odnoszą się do ilościowego opisu dyspozycji leku w organizmie, czyli wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leku. Z kolei właściwości farmakodynamiczne opisują fizjologiczny bądź kliniczny efekt wywierany przez lek (Genser 2008). Interakcja między lekiem a składnikiem pożywienia uznawana jest za klinicznie znaczącą (*clinical significant*), jeśli w jej rezultacie dochodzi do zmiany w farmakoterapeutycznej odpowiedzi na lek bądź zmiany statusu odżywienia organizmu (Boullata i Armenti 2010). Santos i Boullata (2005) zaproponowali klasyfikację interakcji leków i pożywienia, kładąc nacisk na wzajemny i dwustronny wpływ obu, w części których to lek jest czynnikiem oddziałującym, a w części przedmiotem/odbiorcą efektu wywieranego bądź przez składnik pożywienia, bądź właściwości określonego statusu odżywienia organizmu (np. niedożywienie, otyłość, wiek) (Santos i Boullata 2005) (Tabela 1).

Wpływ składników pożywienia na lek

Interakcje na etapie wchłaniania leku

Zarówno składniki pożywienia, jak i stan odżywienia organizmu mogą interferować z dyspozycją leku, czyli

z jego wchłanianiem, dystrybucją leku do tkanek i komórek, metabolizmem i wydalaniem. Welling i wsp. (1996) opisują pięć efektów oddziaływania przyjmowanego pożywienia na wchłanianie leku, mianowicie: 1) zmniejszenie absorpcji, 2) opóźnienie wchłaniania, 3) zwiększenie wchłaniania, 4) przyspieszenie wchłaniania, 5) brak wpływu na wchłanianie leku.

Większość stosowanych LPD można przyjmować niezależnie od posiłku. Wyjątek stanowią moklobemid, wenlafaksyna i trazodon w postaci o przedłużonym uwalnianiu (XR) (Siwek 2018). Moklobemid należy stosować po, a wenlafaksynę w trakcie posiłku. Nilsen i Dale (1992) wykazali, że nieregularne wchłanianie trazodonu na pusty żołądek ulegało poprawie po przyjęciu leku z posiłkiem. Obserwowano wydłużenie czasu, po którym osiągnięte zostało stężenie maksymalne (T_{max}), przy braku różnic w biodostępności leku i okresie półtrwania (Nilsen i Dale 1992). Podanie trazodonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (XR) bezpośrednio po spożyciu posiłku z dużą zawartością tłuszczu skutkowało wzrostem stężenia maksymalnego (C_{max}) przy braku istotnego wpływu na wielkość pola pod krzywą stężenia leku (AUC) oraz T_{max} (Herr i Caspi 2011). Ze względu na powyższe zależności trazodon w postaci XR należy przyjmować na pusty żołądek.

Dla większości stosowanych LPP nie odnotowano istotnego wpływu przyjmowania pożywienia wraz z lekiem, z wyjątkiem ziprazidonu, lurazidonu, sulpirydu czy kwetiapiny (XR). Biodostępność ziprazidonu wzrasta do 60% dzięki przyjęciu wraz z posiłkiem o zawartości kalorycznej co najmniej 500 kcal (Citrome 2009). Preskorn i wsp. (2013) wykazali, że w grupie pacjentów przyjmujących lurazidon w dawce 120 mg w trakcie posiłku AUC i C_{max} wzrosły o 2 i 3 razy, odpowiednio w porównaniu z pacjentami przyjmującymi lek bez posiłku. Zgodnie z zaleceniami FDA (*Food and Drug Administration*) lurazidon powinien być przyjmowany wraz z posiłkiem o zawartości kalorycznej minimum 350 kcal (Preskorn i wsp. 2013). Podobnie pokarm zmniejsza wchłanianie sulpirydu, ograniczając jego biodostępność (Welling 1996), dlatego należy go przyjmować godzinę przed lub 2 godziny po posiłku. Wysokotłuszczowy posiłek z kolei zwiększa AUC

Tabela 1 Rodzaje interakcji lek–pożywienie (Santos i Boullata 2005)

Czynnik oddziałujący	Przedmiot interakcji	Możliwe skutki
Status odżywienia organizmu (<i>nutritional status</i>)	Lek	Nieskuteczność leczenia lub toksyczność leku
Jedzenie lub składnik pożywienia	Lek	Nieskuteczność leczenia lub toksyczność leku
Specyficzny składnik odżywczy lub dietetyczny suplement	Lek	Nieskuteczność leczenia lub toksyczność leku
Lek	Status odżywienia organizmu	Zmiana stanu odżywienia organizmu (np. zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, wzrost/spadek masy ciała)
Lek	Składnik pożywienia	Zmiana stanu odżywienia organizmu (np. zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, wzrost/spadek masy ciała)

i C_{max} kwetiapiny w formie o przedłużonym działaniu (XR), spożycie lekkiego posiłku nie wpływało istotnie na parametry farmakokinetyczne leku (Bui i wsp. 2013). Mimo to zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zalecane jest, aby przyjmować ją bez posiłku (Kwetiapina. ChPL).

Pokarmy zawierające błonnik pokarmowy mogą wchodzić w interakcje farmakokinetyczne z częścią leków psychotropowych, zmniejszając ich biodostępność. Watanabe i wsp. (2006) w badaniach *in vitro* wykazali, że amitryptylina i imipramina wykazują istotną adsorpcję do włókniaka (alginianu sodu). Analogiczny efekt badacze otrzymali w badaniach *in vivo*, w których wykazali, że podawanie szczurom 3% alginianu sodu obniżyło C_{max} i AUC imipraminy podawanej w dawce 30 mg/kg masy ciała *p.o.*, jednocześnie wydłużając T_{max} (Watanabe i wsp. 2008). Błonnik pokarmowy zawarty w pożywieniu może opóźniać TLPD, takich jak imipramina czy amitryptylina. Do związków wpływających na absorpcję leków należą polifenole zawarte w kawie (*Coffea arabica*) i herbacie (*Camelia sinensis*), które zmniejszają absorpcję klasycznych LPP, takich jak haloperidol czy chlorpromazyna (Cheeseman i Neal 1981). Pronsky i Crowe (2012) wskazują także, że dieta bogatoresztkowa, warzywa, ryby, mięso i witamina C mogą zmniejszać wchłanianie TLPD (Pronsky i Crowe 2012).

Interakcje na etapie metabolizmu leku

Substancje aktywne zawarte w pożywieniu mogą wchodzić w interakcje ze stosowanymi lekami i w konsekwencji

prowadzić do zmian w zakresie odpowiedzi terapeutycznej lub ryzyka pojawienia się działań niepożądanych. Hanley i wsp. (2011) zwracają uwagę na właściwą interpretację opisywanych interakcji między lekiem a składnikiem pożywienia, kładąc nacisk na rozróżnienie między istotnością statystyczną a kliniczną, znaczeniem indeksu terapeutycznego leku (wąski vs. szeroki) dla oszacowania wielkości efektu interakcji oraz unikania wnioskowania o klinicznych skutkach interakcji opartego jedynie na zmianach wartości pola powierzchni pod krzywą stężenia leku (AUC) (Hanley i wsp. 2011). Jednoczesne podawanie leków metabolizowanych przy udziale wybranego cytochromu P450 z produktami spożywczymi zawierającymi substancje będące jego inhibitorami będzie skutkowało wzrostem stężenia leku we krwi, zwiększając ryzyko działań niepożądanych (w przypadku substancji czynnych występujących w formie proleku efekt będzie odwrotny). Z kolei indukcja odpowiedniego CYT P450 będzie powodowała zwiększenie metabolizmu, a w konsekwencji zmniejszenie wywieranego przez lek efektu terapeutycznego. Poniżej przedstawiono dane na temat metabolizmu LPD, LN i LPP (Tabele 2–4) oraz wpływu pożywienia na aktywność CYT P450 (Tabela 5). Uwagę zwraca ilość i rodzaj pożywienia mogącego potencjalnie wchodzić w interakcje z lekami psychotropowymi metabolizowanymi przy udziale CYT P450 – między innymi stosowanych na co dzień warzyw kapustnych czy strączkowych, przypraw (kurkuma, czosnek, lukrecja, pieprz, papryka), owoców i soków owocowych, czy miodu.

Tabela 2 Metabolizm LPD i wpływ na enzymy wątrobowe (Siwek 2018)

Związek	Inhibycyjny wpływ					Substrat				
	CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4	CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4
Leki przeciwdepresyjne										
Agomaletyna	0	0	0	0	0	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
Amitryptylina	0	0	+	+++	++	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
Duloksetyna	0/+	++	0/+	0/+	0/+	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
Fluoksamina	++++	+	++++	++	++	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie
Fluoksetyna	++/+++	+++	+	++	++	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
Mirtazapina	0	bd	bd	+	0	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak
Moklobemid	0	+	0/+	+	0	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie
Paroksetyna	++	++	++	++++	++	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak
Reboksetyna	0	0	0	+	+	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak
Sertralina	+	+	+	++	+	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Wenlafaksyna	0	0	0	0	0	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak
Wortiooksetyna	0	0	0	0	0	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie

0 – brak wpływu; + niewielki wpływ; ++ umiarkowany wpływ; +++ silny wpływ; ++++ bardzo silny wpływ inhibycyjny na izoenzymy CYP P 450. Pogrubieniem zaznaczono główny enzym odpowiadający za metabolizm.

Tabela 3 Metabolizm LPP i wpływ na enzymy wątrobowe (Woroń i Siwek 2018, Bazire 2018)

Lek przeciwpsychotyczny	Enzym wątrobowy metabolizujący dany lek	Enzym wątrobowy podlegający i inhibicji przez lek
Amisulprid	Wydalany przez nerki	
Aripiprazol	2D6, 3A4	
Asenapina	1A2, UGT1A4	2D6*
Breksipiprazol	2D6, 3A4	
Pochodne fenotiazyny	2D6, 1A2	2D6, 1A2
Haloperidol	2D6, 3A4, 1A2	2D6
Kariprazyna	3A4, 2D6	2D6*, 3A4*
Klozapina	1A2, 3A4, 2D6, 2C19, UGT, FMO	2D6*
Kwetiapina	3A4	
Olanzapina	1A2/2D6/ 2C19/UGT	
Risperidon	2D6/3A4	2D6
Sertindol	2D6/3A4	
Ziprazidon	3A4/1A2	

Tabela 4 Metabolizm LN i wpływ na enzymy wątrobowe (Woroń i Siwek 2018, Bazire 2018)

Lek	Enzym wątrobowy metabolizujący dany lek	Enzym wątrobowy podlegający inhibicji przez lek	Enzym wątrobowy podlegający indukcji przez lek
Lit	Eliminacja przez nerki	–	–
Lamotrygina	UGT1A4	–	–
Karbamazepina	CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2, UGT2B7	–	CYP 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 2D6, UGT1A4
Walproinian	2C9 / UGT	UGT1A4, UGT2B7, CYP2C9, CYP2C19	–

Interakcje zaburzające metabolizm przy udziale CYP 1A2

Wśród produktów spożywczych indukcyjny wpływ na izoenzym CYP1A2 wywierają niektóre rośliny z rodziny Kapustowatych (*Cruciferous*), takie jak brokuły czy brukselki, mięso pieczone na węglu drzewnym (Hodges i Minich 2015). Kall i wsp. (1997) wykazali, że podawanie zdrowym ochotnikom 500 mg świeżych brokułów przez 12 dni skutkowało wzrostem aktywności izoenzymu CYP1A2 o 19%, przy braku istotnego wpływu na aktywność izoenzymu CYP2E1 (Kall i wsp. 1997).

Fontana i wsp. (1999) wykazali, że podawanie zdrowym ochotnikom mięsa pieczonego (aż do zwęglenia powierzchni) powoduje indukcję CYP1A2 w wątrobie i jelicie cienkim. Związkami wykazującymi aktywność indukcyjną względem CYP1A2 są prawdopodobnie aminy heterocykliczne i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (Fontana i wsp. 1999).

Spożycie resweratrolu, zawartego w czerwonym winie, w dawce 1 g przez 4 tygodnie u zdrowych ochotników skutkowało spadkiem o 16% stosunku stężenia kofeiny do jej metabolitów, wskazując na indukcyjny wpływ resweratrolu na aktywność CYP1A2 (Chow i wsp. 2010).

Inhibycyjny wpływ na CYP1A2 z kolei wywiera zarówno kapsaicyna zawarta w czerwonej papryce, jak i rośliny z rodziny *Apiaceae* (marchew i seler) (Lampe i wsp. 2000).

Kofeina, obecna w kawie, herbacie i napojach energetycznych (w filiżance kawy znajduje się ok. 83 mg kofeiny), jest substratem izoenzymu CYP1A2 (Gennaro i Abrigo 1992, Nordmark i wsp. 1999). Jeppensen i wsp. (1996) oceniali istotność interakcji między fluwoksaminą podawaną w dawce 50–100 mg/dobę przez 12 dni a kofeiną (200 mg) podaną 12. dnia wraz z lekiem. Podanie fluwoksaminy skutkowało zmniejszeniem klirensu kofeiny i wzrostem jej okresu półtrwania (Jeppesen i wsp. 1996). W innym badaniu wykazano, że fluwoksamina *in vitro* hamowała powstanie N-demetylację kofeiny prowadzącą do powstania jej metabolitów. Spożycie kofeiny w trakcie farmakoterapii fluwoksaminą, która jest silnym inhibitorem CYP1A2, może prowadzić do objawów intoksykacji kofeiną (Rasmussen i wsp. 1998).

Interakcje zaburzające metabolizm przy udziale CYP 2B6

Do leków metabolizowanych przez izoenzym CYP2B6 należą bupropion. Izoenzym CYP2B6 jest głównym

enzymem katalizującym reakcję hydroksylacji bupropionu, prowadzącą do powstania jego metabolitu 4-OH-bupropionu osiągającego w stanie stacjonarnym C_{max} i AUC o 4–7 i 10 razy większe odpowiednio niż lek macierzysty. Pozostałe izoenzymy w mniejszym stopniu biorą udział w metabolizmie leku do aktywnych metabolitów. Zahamowanie aktywności izoenzymu CYP2B6 będzie się wiązało ze wzrostem stężenia bupropionu w surowicy, w konsekwencji do zwiększenia ryzyka działań niepożądanych, w tym obniżenia progu drgawkowego (Jefferson i wsp. 2005). W badaniach *in vitro* wpływ na izoenzym CYP2B6 mają kurkuma i wyroby z korzenia lukrecji (Shamsi i wsp. 2017) czy zawarte w zielonej herbacie katechiny, w szczególności galusany epigallokatechiny (EGCG) (Misaka i wsp. 2013).

Interakcje zaburzające metabolizm przy udziale CYP 3A4

Wśród składników pokarmowych najwięcej doniesień o możliwych interakcjach wynikających z wpływu na aktywność izoenzymów CYP3A4 opisywano dla soku grejpfrutowego (SG) (Schmidt i Dalhoff 2002). Mechanizm oddziaływania zawartych w SG substancji aktywnych na metabolizm leków jest złożony. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazuje on zdolności inhibicji w sposób zarówno odwracalny, jak i nieodwracalny (dezaktywacja enzymu) aktywności cytochromu P450 CYP3A4, a opisywany efekt przypisywany jest bergamotynie, 6-7-dihydroksybergmotonie (odwracalna inhibicja) oraz furanokumarynom (efekt nieodwracalny) (Bailey, i wsp. 2003). Przy przeciętnym pojedynczym spożyciu (200–250 ml dziennie) SG hamuje aktywność CYP3A4 w jelicie cienkim, nie oddziałując na aktywność wątrobowych izoenzymów (przy spożyciu dużych ilości SG ulegają one zahamowaniu) (Bailey i wsp. 2013). Dodatkowo, SG hamuje aktywność glikoproteiny P (*glycoprotein P efflux*), zlokalizowanej na apikalnej części błony komórkowej enterocytów i hepatocytów, odpowiadającej za ograniczenie absorpcji leków do komórek przez transport do żółci i światła jelita, w wyniku czego dochodzi do wzrostu stężenia leku w surowicy. Zawarte w SG i innych sokach owocowych flawonoidy hamują aktywność transportera OATP2A (transporter anionowy polipeptydów) odpowiedzialnego za transport między innymi tryptanów oraz leków przeciwhistaminowych (Hanley i wsp. 2011).

Lee i wsp. (2002) badali wpływ SG na metabolizm sertraliny *in vitro* (wykorzystując komórki mikrosomalne ludzkich limfoblastów z ekspresją izoenzymów CYP3A4) oraz *in vivo* (u 5 pacjentów przyjmujących średnio 55 mg sertraliny przez minimum 6 tygodni, a następnie przez kolejny tydzień równolegle zażywających sertralinę wraz z 240 ml SG). W badaniach wykazano, że SG istotnie hamował metabolizm leku, skutkując wzrostem jego stężenia we krwi. Nie zaobserwowano nasilenia działań

niepożądanych leku przy wzroście jego stężenia w surowicy (Lee i wsp. 2002).

Vandel i wsp. (1999) wykazali, że podanie pacjentom otrzymującym 100 mg klomipraminy 250 ml SG skutkowało zmniejszeniem stężenia leku i jego metabolitu (Vandel i wsp. 1999). Garg i wsp. (1998) oceniali wpływ SG na parametry farmakokinetyczne karbamazepiny. Badacze wykazali, że podanie pięciu uczestnikom 300 ml SG (druga część badanych otrzymywała szklankę wody) przez dwa kolejne dni wraz z 200 mg karbamazepiny skutkowało wzrostem C_{max} i C_{min} leku w stanie stacjonarnym oraz AUC, a nie obserwowano wpływu na T_{max} (Garg i wsp. 1998). Lane i wsp. (2001) ocenili wpływ podawania SG na metabolizm klozapiny przebiegający przy udziale izoenzymów CYP1A2 i CYP3A4. Podawanie przez 14 dni SG w ilości 250 ml wraz z codzienną dawką klozapiny u 15 pacjentów z oporną na leczenie schizofrenią nie zmieniło w istotny sposób parametrów farmakokinetycznych klozapiny. Nie odnotowano także znaczącego wpływu na obraz kliniczny choroby mierzony między innymi takimi skalami, jak: Skala Pozytywnych i Negatywnych Objawów (PANSS), Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI-I), Skala Depresji Calgary (Lane i wsp. 2001).

Udokumentowany inhibicyjny wpływ na izoenzymy CYP3A4 wywierają ponadto piperyna zawarta w czarnym pieprzu, kurkumina zawarta w kurkumie czy kapsaicyna zawarta w papryczkach chili, 100 mg/kg ekstraktu z soi, 2 g/kg/dobę mrożonego i suszonego jarmużu (Hodges i Minich 2015). Tsujimoto i wsp. (2017) wykazali, że soki z kapusty i zielonej papryki hamują aktywność rekombinowanych CYP3A4 oraz izoenzymów z zawartych w liniach komórkowych adrenokarcinomy LS-180. Sok z cebuli silnie i w odwracalny sposób hamował aktywność rekombinowanych CYP3A4 (Tsujimoto i wsp. 2017). Indukcyjny wpływ na aktywność izoenzymów CYP3A4 w badaniach *in vivo* na szczurach wykazano dla kurkuminy w dawce 50 i 100 mg/kg i przyprawie curry (Hsieh i wsp. 2014).

Interakcje zaburzające metabolizm przy udziale CYP 2C19

W badaniach *in vitro* inhibicyjny wpływ na CYP2C19 wykazują lukrecja, wyroby cukiernicze zawierające ekstrakt z lukrecji, czosnek (Nutescu, i wsp. 2011, Yamasaki i wsp. 2012).

Interakcje zaburzające metabolizm przy udziale CYP 2D6

Zawarta w sokach owocowych (grejpfrutowym, z pomarańczy sewilskiej) bergamotyna, piperyna zawarta w pieprzu (Murray 2006, Shamsi i wsp. 2017), kapsaicyna (Zhai i wsp. 1998, Babbar i wsp. 2010) hamują aktywność CYP2D6. W trwającym 4 tygodnie badaniu klinicznym podawanie badanym 1 g resweratrolu skutkowało zahamowaniem aktywności CYP2D6 (Chow i wsp. 2010).

Opierając się na wynikach badań przeprowadzonych przez Marahatta i wsp. (2014) na szczurach można wnioskować o potencjalnej interakcji farmakokinetycznej i farmakodynamicznej między ekstraktem sojowym a kwasem walproinowym. Badacze wykazali, że podanie szczurom przez 5 dni kwasu walproinowego wraz z ekstraktem z soi skutkowało istotną redukcją C_{max} , AUC leku oraz wzrostem jego klirensu oraz objętości dystrybucji.

Wykazano ponadto, że ekstrakt sojowy indukuje enzymy wątrobowe odpowiedzialne za glukuronidyzację leku (UGT) oraz zwiększa ich ekspresję. W rezultacie obserwowano osłabienie efektu terapeutycznego leku (po podaniu leku z ekstraktem sojowym zarówno stężenie kwasu walproinowego, jak i kwasu gamma-aminomasłowego w mózgu było zmniejszone w porównaniu z grupą kontrolną) (Marahatta i wsp. 2014).

Tabela 5 Wpływ wybranych produktów żywieniowych na aktywność enzymów cytochromu P 450 (*in vitro* i *in vivo*)

Produkt spożywczy / przyprawa	Substancja biorąca udział w interakcji	Indukcja	Inhibicja	Badanie
Kawa, herbata, napoje energetyczne / typu „cola”	Kofeina		CYP1A2 (jest substratem i słabym inhibitorem) ¹	(Carrillo i Benitez 2000)
Herbata	Teaflawiny, flawonoidy	CYP1A21	CYP1A11 CYP2B1 ²	(Murray 2006, Moon i wsp. 2006)
Czerwone wino	Trans-resweratrol, kwas galusowy		CYP3A ³	(Won i wsp. 2012)
Piwo	Izoksantohumul 8-prenylnaringenina, ksantohumul		CYP3A4 ³	(Won i wsp. 2012)
Warzywa z rodziny krzyżowych (kapusta, rzodkiew, kalafior, brukselka, brokuł, rzeżucha)	Indolo-3-karbinol Izotiocyjaniiny	CYP1A1 ¹ CYP1A2 ¹ CYP2B1 ¹ CYP2B2 ¹	CYP2E1 ³	(Murray 2006, Tsujimoto i wsp. 2017)
Natka pietruszki, tymianek, seler,	Apigenina		CYP2C9 ³ CYP3A4 ³ CYP19 ³	(Korobkova 2015)
Rośliny strączkowe	Diadzeina		CYP1A21 CYP1B1 ³ CYP3A4 ³	(Moon i wsp. 2006)
Pomidor / sok z pomidorów			CYP3A4 ³	(Sunaga i wsp. 2012, Tsujimoto i wsp. 2017)
Sok cebuli			CYP3A4 ³	(Tsujimoto i wsp. 2017)
Czosnek			CYP2C9 ³ CYP2C19 ³ CYP3A4 ³	(Nutescu i wsp. 2011)
Soja	Białko soi	CYP3A1 ² CYP3A2 ² CYP3A11 ³ CYP4A14 ² CYP4A21 ²	CYP1A1 ² CYP4A10 ²	(Ronis 2016)
Korzeń lukrecji gładkiej: przyprawa, wyroby cukiernicze, cukierki, napoje bezalkoholowe, likier sambucca, herbaty	Izolikwirytygenina, glabrydyna, likorydyna		CYP2B6 ³ CYP2C8 ³ CYP2C9 ³ CYP2C19 ³ CYP3A4 ³	(Li i wsp. 2017, Nutescu i wsp. 2011)
Korzeń lukrecji uralskiej: przyprawa, wyroby cukiernicze, cukierki, napoje bezalkoholowe, likier sambucca, herbaty	Izolikwirytygenina, glabrydyna, likorydyna		CYP2B6 ³ CYP2C8 ³ CYP2C9 ³ CYP2C19 ³	(Li i wsp. 2017)
Korzeń lukrecji gatunku inflata Batalin: przyprawa, wyroby cukiernicze, cukierki, napoje bezalkoholowe, likier sambucca, herbaty	Izolikwirytygenina, glabrydyna, likorydyna		CYP2C ³ CYP1A2 ³ CYP2B6 ³ CYP2D6 ³ CYP3A4 ³	(Li i wsp. 2017, Nutescu i wsp. 2011)
Sok grejfrutowy	Bergamotyna, naryngina, naryngenina	CYP2C9 ¹	CYP3A41 CYP1A21	(Murray 2006, Ased i wsp. 2018, Won i wsp. 2012, Girennavar i wsp. 2007)
Sok z limonki	Bergamotyna		CYP3A4 ¹	(Murray 2006)

Tabela 5 (cd.)

Produkt spożywczy / przyprawa	Substancja biorąca udział w interakcji	Indukcja	Inhibicja	Badanie
Sok / marmolady / dżemy z pomarańczy sewilskich	Bergamotyna		CYP3A41	(Bendich 2010, Won i wsp. 2012)
Sok z pomelo	Bergamotyna	CYP2C9 ¹	CYP3A41	(Grenier i wsp. 2006, Girennavar i wsp. 2007)
Sok z winogron		CYP1A2 ¹	CYP2C9 ³	(Dong i wsp. 1999, Srinivas 2013)
Sok z żurawiny	Kwercyrytyna, karotenoid, antocjanina, kwasy fenolowe		CYP3A4 ³ CYP2C9 ³	(Srinivas 2013, Mouly i wsp. 2017)
Czarny pieprz, cynamon, goździk, gałka muszkatołowa	Pochodne metylenodioksy-fenyłu	CYP1A ² CYP2B ²		(Murray 2006)
Gałka muszkatołowa	Mirystycyna		CYP1A ³	(Murray 2006, Yang i wsp. 2015)
Imbir		CYP2C9 ³ CYP3A4 ³		(Nutescu i wsp. 2011, Imura i wsp. 2010)
Pieprz czarny, pieprz długi	Piperyna		CYP3A4 ² CYP1A2 ³ CYP2D6 ³	(Murray 2006, Shamsi i wsp. 2017)
Papryka chilli	Kapsaicyna		CYP1A21 CYP2D61 CYP3A ²	(Babbar i wsp. 2010, Zhai i wsp. 2013)
Kurkuma (szafran)	Kurkumina		CYP3A4 ² CYP1A2 ³ CYP2B6 ³ CYP2C9 ³ CYP2D6 ³	(Appiah-Opong i wsp., 2007, Zhang i wsp. 2007, Bahramsoltani i wsp. 2017, Shamsi i wsp. 2017)
Galangal	Galangina		CYP1A1 ³	(Moon i wsp. 2006)
Miód naturalny	Chryzyna		CYP1A1 ³ CYP1B1 ³ CYP2C9 ³ CYP19 ³	(Korobkova 2015, Moon i wsp. 2006)
Mięso opiekane nad ogniem aż do zwęglenia powierzchni	Aminy heterocykliczne i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne	CYP1A21		(Fontana i wsp. 1999, Larsen i Brøsen 2005)

¹ Wpływ badanej substancji potwierdzono w badaniu *in vivo*, przeprowadzonym na ludziach

² Wpływ badanej substancji potwierdzono w badaniu *in vivo*, przeprowadzonym na szczurach

³ Wpływ badanej substancji potwierdzono w badaniu *in vitro*

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas stosowania inhibitorów MAO (monoaminooksygenazy, MAOI) wraz z pożywieniem zawierającym tyraminę może dochodzić do groźnych powikłań objawiających się w postaci kryzysu nadciśnieniowego (gwałtownego wzrostu ciśnienia krwi, bólu w klatce piersiowej, bólu głowy, podwójnego widzenia nudności i wymiotów) (Fiedorowicz i Swartz 2004). Opisywany przełom nadciśnieniowy wynika z pobudzenia receptorów α -adrenergicznych przez noradrenalinę uwalnianą w dużych ilościach z pęcherzyków synaptycznych, przy zablokowanym mechanizmie regulacji stężenia NA (Rapaport 2007). Restrykcyjne obostrzenia dotyczące diety stosowanej podczas farmakoterapii MAOI dotyczyły przede wszystkim nieodwracalnych inhibitorów MAO, takich jak izokarbksazyd, fenelzyna, stosowanie odwracalnego inhibitora MAO nie wymaga tak restrykcyjnego ograniczenia diety (Fiedorowicz i Swartz 2004).

Badacze z Sunnybrook & Women's College Health Sciences Centre na Uniwersytecie w Toronto zrewidowali propozycje diety dla pacjentów otrzymujących MAOI, uwzględniając zawartość tyraminy w pokarmach do tej pory uznawanych za niezalecane (Flockhart 2012). Wskazane jest, aby pacjenci nie spożywali: dojrzałych serów (z dziurami fermentacyjnymi, o intensywnym zapachu), skórki banana, produktów sojowych (sos sojowy, tofu), niepasteryzowanego lub bezalkoholowego piwa, suszonego lub fermentowanego mięsa, kiszzonej kapusty, skondensowanego ekstraktu z jęczmienia. Z kolei do produktów, które można spożywać podczas stosowania MAOI, należą między innymi przetworzone sery, takie jak ricotta czy mozzarella, świeże i właściwie przechowywane owoce czy umiarkowane ilości kawy i czekolady (Tabela 6). Pizza pochodząca z dużych komercyjnych punktów sprzedaży zawiera tyraminę w dawce mniejszej niż 6 mg i może być spożywana przez pacjentów zażywających MAOI (Shulman

i Walker 1999). Paulsen i wsp. (2012) opierając się na przeglądzie literatury określili bezpieczną dawkę tyraminy niepowodującą obserwowanych działań niepożądanych (NOAEL, *no observed adverse effect level*), która u zdrowych osób waha się od 100 do 200 mg, gdy jest podawana z wodą lub w postaci kapsułek.

Zhang i wsp. (2014) opisali u szczurów interakcję między wysokotłuszczową dietą a kwasem walproinowym prowadzącą do stłuszczenia wątroby. Wykazano, że kwas walproinowy hamuje metabolizm lipidów (zaburzając betaoksydację kwasów tłuszczowych), a efekt ten jest wzmacniany przez dietę wysokotłuszczową, skutkując wzrostem stężenia lipidów w wątrobie.

Wpływ stanu odżywienia organizmu na działanie leku

Boullata i Armenti (2010) zwracają uwagę na wpływ odżywienia organizmu (niedożywienia, nadwagi, otyłości) na efekt terapeutyczny leku i ryzyko pośredniego niepożądanego oddziaływania na jego absorpcję, dystrybucję czy eliminację. Wskazują oni, że skrajne niedożywienie może prowadzić do ograniczenia wchłaniania i transportu leku z komórek i tkanek lub spowolnienia jego metabolizmu, w wyniku czego może dojść do zwiększenia stężenia we krwi i ryzyka intoksykacji (w przypadkach substancji o wąskim indeksie terapeutycznym). Jadłowstręt psychiczny jest zaburzeniem współwystępującym z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) i schizofrenią (SZ) odpowiednio u około 7,4 i 4% pacjentów (Wildes i wsp. 2008; Kouidrat i wsp. 2014). Ze względu na powyżej opisane zjawiska związane z niedożywieniem, w terapii pacjentów z taką współchorobowością, należy regularnie kontrolować poziom leków w krwi. Z kolei otyłość może wpływać

na dystrybucję i klirens leków, a objętość dystrybucji leków hydro- i lipofilnych może być zmieniona (Boullata i Armenti 2010). Jest to zagadnienie szczególnie istotne wśród pacjentów z rozpoznaniem SZ lub ChAD, gdyż rozpowszechnienie otyłości w tej populacji klinicznej sięga nawet 60% (McElroy 2009).

Caraco i wsp. (1992) badali wpływ redukcji masy ciała (średnio o 30 kg w ciągu około 11 miesięcy) na właściwości farmakokinetyczne karbamazepiny stosowanej w dawce 200 mg u 6 ochotników z rozpoznaną otyłością, bez towarzyszących zaburzeń psychicznych. Zaobserwowano, iż spadek wagi był związany z istotnym skróceniem okresu półtrwania leku oraz zmniejszeniem jego objętości dystrybucji. Otyłość była pozytywnie skorelowana z nadmiernie zwiększoną objętością dystrybucji oraz wydłużonym okresem półtrwania (Caraco i wsp. 1992). W innym badaniu porównywano właściwości farmakokinetyczne karbamazepiny (do 120 godzin od podania) podawanej w dawce 200 mg u 31 zdrowych ochotników (18 z otyłością, 13 z prawidłową masą ciała). W grupie z rozpoznaną otyłością objętość dystrybucji i okres półtrwania karbamazepiny były istotnie statystycznie podwyższone, przy nieistotnym wpływie na klirens karbamazepiny (Caraco i wsp. 1995).

U otyłych pacjentów nerkowy klirens litu jest podwyższony, podobnie jak sekrecja w kanalikach nerkowych, co może utrudniać osiągnięcie efektu terapeutycznego leku. Konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i zwiększenie dawki (w porównaniu z osobami bez otyłości) potrzebnej do uzyskania stężenia terapeutycznego (Reiss i wsp. 1994). Zalecane jest monitorowanie stężenia leku u otyłych pacjentów z rozpoznaniem SZ lub ChAD i dostosowanie dawki potrzebnej do ustalenia stężenia terapeutycznego.

Tabela 6 Produkty niewskazane i dozwolone w trakcie farmakoterapii MAOI

Produkty zabronione w diecie MAOI	Produkty dozwolone w diecie MAOI
Dojrzałe sery (np. sery z otworami fermentacyjnymi, o silnym zapachu lub słonym, gryzącym smaku)	Przetworzone sery, mozzarella, ser ricotta, ser śmietankowy i komercyjna pizza o niskiej zawartości tyraminy
Skórki z owoców bananów	Świeże mleko
Strąki bobu (np. strąki fasoli fava)	Śmietana
Soja	Jogurt
Mleko sojowe	Lody
Piwo, w tym piwo bezalkoholowe	Mięsz bananowy i wszystkie inne świeże, właściwie przechowywane owoce
Skoncentrowany ekstrakt drożdżowy (np. Marmite)	Awokado i wszystkie inne świeże, właściwie przechowywane warzywa
kapusta kiszona	Produkty sojowe (np. sos sojowy i tofu)
Kofeina w nadmiernych ilościach	Butelkowane i puszkowane piwa
Czekolada w nadmiernych ilościach	Drożdże piwowskie
Suplementy bez recepty zawierające tyraminę	Inne ekstrakty drożdżowe
	Glutaminian sodu
	Umiarkowane ilości kofeiny
	Umiarkowane ilości czekolady

Wpływ leków na odżywianie

Część stosowanych LPD, LN i LPP wywiera wpływ na stan odżywienia organizmu. Oddziaływanie to może przebiegać w różnym mechanizmie, począwszy od wpływu na odczuwanie smaku, zmiany łaknienia (wzrost/spadek), po zaburzenia w zakresie wchłaniania i dystrybucji witamin, mikro- i makroelementów oraz enzymów (Schiffman 2018). W Tabeli 7 podsumowano wpływ leków PD, PP i N na masę ciała, odczuwanie smaku, ryzyko indukowania zmian w gospodarce wodno-elektrolitowej.

Mechanizm wzrostu wagi obserwowany podczas stosowania niektórych LPD jest złożony, obejmuje między innymi: aktywność względem określonych receptorów (antagonizm wobec 5-HT_{2C}, H₁, agonizm wobec M₃), zmniejszone wydatkowanie energii związane z sedacją obserwowaną w przebiegu stosowania pewnych LPD, zmianę preferencji pokarmowych, wysychanie śluzówek jamy ustnej, prowadzące do zwiększonego spożycia kalorycznych przekąsek i napojów (Carvalho i wsp. 2016). W przypadku stosowania części LPP obserwuje się znaczny wzrost masy ciała (największy dla olanzapiny, klozapiny, risperidonu), związany zarówno ze zwiększonym odczuwaniem głodu, jak i zmianami w gospodarce lipidowej (hiperlipidemia). Mechanizm indukowanego podaniem LPP wzrostu wagi jest złożony, może wynikać z antagonizmu względem receptorów 5-HT_{2C}, D₂, H₁, M₁, M₃ oraz agonizmu wobec receptorów 5-HT_{1A} i H₃ (Kroeze i wsp. 2003, Dill i wsp. 2013). Narastanie masy ciała może też wynikać ze związanego ze stosowaniem LPP podniesionego poziomu leptyny (Ragguett i wsp. 2017), której zwiększone stężenie we krwi pacjentów ze schizofrenią koreluje pozytywnie z wysokim BMI (Potvin i wsp. 2015). W grupie leków normotymicznych istotne ryzyko wzrostu masy ciała udokumentowano dla litu i walproinianu (Hasnain i wsp. 2012). Indukowany przez lit wzrost apetytu i pragnienia może spowodować zwiększenie spożycia napojów wysokokalorycznych. Stosowanie litu wiąże się także ze zjawiskiem zatrzymania wody w organizmie oraz działaniem insulinopodobnym, tzn. powodującym wzrost absorpcji glukozy (Vendsborg 1980), ponadto może prowadzić do rozwoju niedoczynności tarczycy (Hayes i wsp. 2016) oraz wzrostu poziomu leptyny. Z kolei stosowanie walproinianów może skutkować wzrostem masy ciała w mechanizmie zależnym od zwiększania pragnienia i apetytu oraz wpływu na metabolizm kwasów tłuszczowych (zaburzenie β-oksydacji kwasów tłuszczowych) (Elmslie i wsp. 2006).

Niekorzystny wpływ na doznania smakowe może być przyczyną zmniejszonego spożycia pokarmu i w konsekwencji do niedożywienia. Opisowanych jest kilka mechanizmów, zgodnie z którymi mogą się rozwijać zaburzenia w odczuwaniu smaku. Do zaburzeń tych może prowadzić dysfunkcja kubków smakowych, neuronów zawierających kanały jonowe wykrywające smak słony lub gorzki, lub zmian w systemie wtórnych przekazywaczy

sygnału komórkowego, takich jak nukleozydy czy trójfosforan inozytoli, prowadząc do metalicznego posmaku w ustach (Naik i wsp. 2010).

Innym opisywanym mechanizmem jest zmniejszenie produkcji śliny prowadzące do wysychania śluzówki jamy ustnej (*xerostomia*) obserwowane w przebiegu stosowania niektórych LPD. Wyniki przeglądu przeprowadzonego przez Wanga i wsp. (2018) wykazały, że największe ryzyko wysychania śluzówek jamy ustnej odnotowano dla TLPD, najniższe dla SSRI (leków z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny) (ze względu na niskie powinowactwo względem receptorów M₃ i α-adrenergicznych) (Wang i wsp. 2018). TLPD (tj. amitryptylina, nortryptylina, klozapina, doksepina) oraz wenlafaksyna mogą osłabiać doznania smakowe. TLPD mogą nie tylko zmieniać wrażenia smakowe w jamie ustnej po podaniu, ale także smak innych substancji, takich jak sól czy cukier. Raportowano przypadki halucynacji smakowych podczas stosowania trazodonu, karbamazepiny i risperidonu. Wśród LPP opisywano przypadki zaburzenia smaku po haloperidolu, olanzapinie i risperidonie. Zaburzenia smaku podczas stosowania karbamazepiny mogą się prawdopodobnie wiązać z wywieranym przez nią działaniem niepożądanym, jakim jest hiponatremia, przy której obserwuje się tak zwaną słodką dysgeuzję (zaburzone odczuwanie smaku) (Doty i wsp. 2008). Do LPP nieindukujących zaburzeń w obrębie zmysłu smaku należą kwetiapina, aripiprazol, asenapina czy ziprazidon (Boullata i Armenti 2010).

Ponadto fluoksetyna, w badaniach *in vitro* i *in vivo* u ludzi, zmniejsza wchłanianie aminokwasów obojętnochołonnych, co może prowadzić do zmiany stanu odżywienia organizmu (Urdaneta i wsp. 1998).

Zmiana w zakresie gospodarki wodno-elektrolitowej

Stosowanie SSRI lub wenlafaksyny wiąże się z większym niż w przypadku innych LPD ryzykiem rozwoju hiponatremii, podczas gdy najmniejsze ryzyko obserwowane jest przy stosowaniu bupropionu, mirtazapiny czy reboksetyny. Hiponatremia rozwijająca się w przebiegu nieprawidłowego uwalniania hormonu antydiuretycznego może się rozwijać w ciągu pierwszego miesiąca stosowania LPD. Ryzyko rozwinięcia polekowej hiponatremii wzrasta w przypadku pacjentów w podeszłym wieku, płci żeńskiej, kobiet w ciąży, współwystępowania cukrzycy, hipotyreozy, niewydolności nerek, odwodnienia lub przegrzania, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, polidypsji długotrwałej, schizofrenii, palenia tytoniu, utraty masy ciała (Siwek 2018).

Jednym z działań niepożądanych stosowania SSRI i TLPD jest zaburzenie gospodarki wapniowo-fosforanowej, zwiększającej ryzyko rozwoju osteoporozy i pęknięć kości. Przewlekłe stosowanie LPD, w szczególności SSRI, wiąże się ze zmianami w aktywności osteoblastów i osteoklastów, prowadząc do zmniejszenia gęstości

mineralnej kości (*bone mineral density*, BMD) (Eom i wsp. 2012). Dodatkowo Marijnissen (2014) wykazał, że stosowanie LPD (w szczególności TLPD) korelowało istotnie z niższym stężeniem biologicznie aktywnej formy witaminy D₃ (1,25-OH-D₃), biorącej udział w równowadze między aktywnością osteoklastów i osteoblastów (Marijnissen 2014). W metaanalizie przeprowadzonej przez Zhou i wsp. (2018) zaobserwowano, iż wśród osób stosujących SSRI wskaźniki BMD mierzonej w lędźwiowym odcinku kręgosłupa były niższe niż w populacji nieprzyjmujących SSRI, zwłaszcza w przypadku osób powyżej 55. roku życia. Nie wykazano takiej zależności dla BMD szyjki kości udowej, czy kości tworzących staw biodrowy (Zhou i wsp. 2018). Z kolei Warden i Fuchs wskazują na niską jakość dowodów w zakresie wpływu terapii SSRI na układ kostny, podkreślając, że większość danych pochodzi z badań obserwacyjnych, natomiast brakuje longitudinalnych badań prospektywnych. Autorzy ci zwracają również uwagę, iż populacja osób leczonych LPD jest tą samą, która jest najbardziej narażona na pierwotną osteoporozę (kobiety w wieku ponad 40 lat) (Warden i Fuchs 2016, Pratt i wsp. 2011). Saraykar i wsp. (2017) przeprowadzili badanie obserwacyjne na grupie

250 kobiet w wieku powyżej 65 lat, które zgłaszały się do ambulatorium w celu kontroli stanu układu kostnego. Wyniki analizy podgrup przyjmujących lub nie SSRI nie wykazały różnic BMD szyjki kości udowej ani kości kręgosłupa (Saraykar i wsp. 2017). Przy kumulacji czynników ryzyka złamań (takich jak długotrwałe stosowanie LPD w dużych dawkach, wiek powyżej 50. roku życia, okres pomenopauzalny u kobiet, mniejsza waga u mężczyzn) zalecane jest monitorowanie BMD i ewentualna zamiana na LPD o niższym ryzyku indukowania zmian w gospodarce wodno-elektrolitowej, takich jak trazodon czy mirtazapina (Siwek 2018).

Ponadto, obserwowano przypadki niedoboru karnityny w przebiegu terapii kwasem walproinowym. Kwas walproinowy może hamować wątrobową syntezę karnityny, prowadząc do takich powikłań, jak hiperamonemia. W przypadkach indukowanej podawaniem kwasu walproinowego hiperamonemii u niemowląt i dzieci oraz u pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka hepatotoksyczności zalecana jest suplementacją l-kartyną. Stosowanie walproinianów wiąże się także ze zmniejszeniem stężenia selenu, cynku, kwasu foliowego (Boullata i Armenti 2010).

Tabela 7 Wpływ LPD, LN i LPP na masę ciała, odczuwanie smaku oraz gospodarkę wodno-elektrolitową (Hasnain i Vieweg 2013, Lepist i Ray 2017, Siwek 2018)

Lek	Wpływ na masę ciała	Wpływ na odczuwanie smaku	Opisane zaburzenia elektrolitowe / niedobory witamin / mikroelementów
Agomelatyna	0		
Amitryptylina	↑	Oslabione odczuwanie doznań smakowych	Hiponatremia**
Bupropion	0/↓	Zniekształcenie doznań smakowych	Hiponatremia*
Citalopram	0/↑		Hiponatremia***
Deswenlafaksyna	0	Zniekształcenie doznań smakowych	Opisywano przypadki hiponatremii
Doksepina	↑	Zniekształcenie doznań smakowych	Hiponatremia**
Duloksetyna	↓	Zniekształcenie doznań smakowych	Hiponatremia**
Escitalopram	0/↑		Hiponatremia***
Fluoksetyna	0/↓	Zniekształcenie doznań smakowych	Opisywano przypadki hipokaliemii, hiponatremia***
Fluwoksamina	0/↓		Hiponatremia***
Imipramina	↑	Oslabione odczuwanie doznań smakowych	Hiponatremia**
Klomipramina	↑	Zniekształcenie doznań smakowych	Hiponatremia**
Maprotylina	↑		Hiponatremia**
Mirtazapina	↑		Hiponatremia*
Mianseryna	↑		
Moklobemid	0		Hiponatremia**
Paroksetyna	0/↑	Zniekształcenie / brak doznań smakowych	Hiponatremia**

Tabela 7 (cd.)

Lek	Wpływ na masę ciała	Wpływ na odczuwanie smaku	Opisane zaburzenia elektrolitowe / niedobory witamin / mikroelementów
Reboksetyna	↓		Hiponatremia*
Sertralina	0/↓	Zniekształcenie doznań smakowych	Hiponatremia***
Trazodon	0	Halucynacje smakowe	Hiponatremia*
Wenlafaksyna	0/↓	Zniekształcenie / osłabienie doznań smakowych	Hiponatremia***
Wortiooksetyna	0/↓		Znane 2 opisy przypadków hiponatremii
Karbamazepina	↑	Zniekształcenie / brak doznań smakowych, halucynacje smakowe	Niedobór kwasu foliowego, hiponatremia
Lit	↑	Zniekształcenie doznań smakowych, odczuwanie smaku metalicznego	Hipokaliemia
Walproinian	↑	Zniekształcenie doznań smakowych	Niedobór kwasu foliowego, niacyny, cynku, seleny, karnityny, hiponatremia
Lamotrygina	0		
Aripiprazol	0		
Asenapina	0		
Iloperidon	↑		
Lurazidon	0		
Klozapina	↑		Niedobór seleny
Kwetiapina	↑		
Olanzapina	↑		
Paliperidon	↑		
Risperidon	↑	Halucynacje smakowe	Hipokaliemia
Ziprazidon	0		

↑ – Ryzyko wzrostu masy ciała, 0/↑ – niewielkie ryzyko wzrostu masy ciała, ↓ – ryzyko spadku masy ciała, 0/↓ – niewielkie ryzyko spadku masy ciała, 0 – minimalne ryzyko wpływu na masę ciała, * – niewielkie ryzyko hiponatremii, ** – umiarkowane ryzyko hiponatremii, *** – znaczne ryzyko hiponatremii

Wnioski

Interakcje LPD, LN i LPP z pożywieniem są dwustronne, mogą przybierać formę interakcji farmakokinetycznych, kiedy wchłanianie, metabolizm lub wydalanie leku są zmienione w wyniku oddziaływania składnika pożywienia (np. soków owocowych, warzyw z rodziny *Apiaceae*, *Cruciferous*, przypraw) lub stanu odżywienia organizmu

(niedożywienia, otyłości), bądź farmakodynamicznych, wynikających z nakładania się na siebie efektów aktywności wewnętrznej leku i składnika pożywienia. Należy zachować rozwagę przy ekstrapolowaniu wyników z badań *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach na praktykę kliniczną – przy ocenie istotności klinicznej opisywanych interakcji konieczne może być oznaczenie stężenia leku i jego metabolitów w surowicy. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical

journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: All authors had an equal contribution to all the stages of the work / Wszyscy autorzy wnieśli równomierny wkład w poszczególne etapy realizacji pracy.

References / Piśmiennictwo

- Appiah-Opong R *et al.* Inhibition of human recombinant cytochrome P450s by curcumin and curcumin decomposition products. *Toxicology* 2007; 235(1-2): 83–91. doi: 10.1016/j.tox.2007.03.007.
- Babbar S, Chanda S, Bley K. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes in vitro by capsaicin. *Xenobiotica* 2010; 40(12): 807–816. doi: 10.3109/00498254.2010.520044.
- Bahramsoltani R, Rahimi R, Farzaei MH. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *Journal of Ethnopharmacology* 2017; 1–12. doi: 10.1016/j.jep.2017.07.022.
- Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit – medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ* 2013; 185(4): 309–316.
- Bailey DG, Dresser GK, Bend JR. Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: Comparison with grapefruit juice. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2003; 73(6): 529–537. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00051-1.
- Bazire S. *Psychotropic Drug Directory* 2018. London Lloyd-Reinhold Publications.
- Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X *et al.* Neurocognitive correlates of the COMT Val (158) Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 701–707.
- Boullata JI, Armenti VT. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions, Nutrition in Clinical Practice* 2010. doi: 10.1177/0115426504019006648.
- Bui K, Earley W, Nyberg S. Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): clinical implications. *Current Medical Research and Opinion* 2013; 29(7): 813–825. doi: 10.1185/03007995.2013.794774.
- Caraco Y *et al.* Significant weight reduction in subjects enhances carbamazepine elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 501–506.
- Caraco Y *et al.* Carbamazepine pharmacokinetics in obese and lean subjects. *Annals of Pharmacotherapy* 1995; 29(9): 843–847. doi: 10.1177/106002809502900902.
- Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clinical Pharmacokinetics* 2000; 39(2): 127–153. doi: 10.2165/00003088-200039020-00004.
- Carvalho AF *et al.* The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2016; 85(5): 270–288. doi: 10.1159/000447034.
- Cheeseman HJ, Neal MJ. Interaction of chlorpromazine with tea and coffee. *British journal of clinical pharmacology* 1981; 12(2): 165–169.
- Chow HHS *et al.* Resveratrol modulates drug- and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prevention Research* 2010; 3(9): 1168–1175. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0155.
- Citrome L. Using oral ziprasidone effectively: The food effect and dose-response. *Advances in Therapy* 2009; 26(8): 739–748. doi: 10.1007/s12325-009-0055-0.
- Dill MJ. *et al.* 5-HT1A receptor antagonists reduce food intake and body weight by reducing total meals with no conditioned taste aversion. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2013; 112: 1–8. doi: 10.1016/j.pbb.2013.09.003.
- Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-Induced Taste Disorders 2008; 31(3): 199–215.
- Elmslie JL *et al.* Carnitine does not improve weight loss outcomes in valproate-treated bipolar patients consuming an energy-restricted, low-fat diet. *Bipolar Disorders* 2006; 8(5 1): 503–507. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00345.x.
- Eom CS *et al.* Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012; 27(5): 1186–1195. doi: 10.1002/jbmr.1554.
- Fiedorowicz JG, Swartz KL. The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *Journal of Psychiatric Practice* 2004; 10(4): 239–248. doi: 10.1097/00131746-200407000-00005.
- Flockhart DA. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: An update. *Journal of Clinical Psychiatry* 2012; 73(SUPPL. 1): 17–24. doi: 10.4088/JCP.11096su1c.03.
- Fontana RJ *et al.* Effects of a Chargrilled Meat Diet on Expression of CYP3A, CYP1A, and P-Glycoprotein Levels in Healthy Volunteers. *Gastroenterology* 1999; 117: 89–98.
- Garg SK *et al.* Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998; 64(3): 286–288.
- Gennaro MC, Abrigo C. Caffeine and theobromine in coffee, tea and cola-beverages – Simultaneous determination by reversed-phase ion-interaction HPLC. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry* 1992; 343(6): 523–525. doi: 10.1007/BF00322162.
- Genser D. Food and drug interaction: Consequences for the nutrition/health status. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2008; 52(SUPPL. 1): 29–32. doi: 10.1159/000115345.
- Girenavar B, Jayaprakasha GK, Patil BS. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9 isoenzymes by grapefruit juice and its furocoumarins'. *Journal of Food Science* 2007; 72(8): 417–421. doi: 10.1111/j.1750-3841.2007.00483.x.
- Grenier J *et al.* Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2006; 79(3): 255–262. doi: 10.1016/j.clpt.2005.11.010.
- Hanley MJ *et al.* The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7(3): 267–286. doi: 10.1517/17425255.2011.553189.The.
- Hasnain M, Vieweg WVR. Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching. *Postgraduate medicine* 2013; 125(5): 117–129. doi: 10.3810/pgm.2013.09.2706.
- Hasnain M, Vieweg WVR, Hollett B. Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians. *Postgraduate medicine* 2012; 124(4): 154–167. doi: 10.3810/pgm.2012.07.2577.
- Hayes JF *et al.* Adverse Renal, Endocrine, Hepatic, and Metabolic Events during Maintenance Mood Stabilizer Treatment for Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Medicine* 2016; 13(8): 1–17. doi: 10.1371/journal.pmed.1002058.
- Herr JD, Caspi A. *PRODUCT Oleptro. Product Profiler* 2011; 36(2): 1–28.
- Hodges RE, Minich DM. Modulation of Metabolic Detoxification Pathways Using Foods and Food-Derived Components: A Scientific Review with Clinical Application. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2015; 1–23. doi: 10.1155/2015/760689.

35. Hsieh Y *et al.* Oral intake of curcumin markedly activated CYP 3A4: in vivo and ex-vivo studies. *Scientific Reports* 2014; 4(6587): 1-7. doi: 10.1038/srep06587.
36. Hyman RM. Translating the evidence on atypical depression into clinical practice. *The Journal of clinical psychiatry* 2007; 68(3): 31-36.
37. Jefferson JW, Pradko JF, Muir, KT. Bupropion for major depressive disorder – Pharmacokinetic and formulation considerations. *Clinical Therapeutics* 2005; 27(11): 1685-1695.
38. Jeppesen U *et al.* A fluvoxamine-caffeine interaction study. *Pharmacogenetics* 1996; 6(3): 213-222.
39. Kall MA, Vang O, Clausen J. Effects of dietary broccoli on human drug metabolising activity. *Cancer letters* 1997; 114(1-2): 169-170.
40. Kimura Y, Ito H, Hatano T. Effects of Mace and Nutmeg on Human Cytochrome P450 3A4 and 2C9 Activity. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2010; 33(12): 1977-1982. doi: 10.1248/bpb.33.1977.
41. Korobkova EA. Effect of Natural Polyphenols on CYP Metabolism: Implications for Diseases. *Chemical Research in Toxicology* 2015; 28(7): 1359-1390. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5b00121.
42. Kouidrat Y *et al.* Eating Disorders in Schizophrenia: Implications for Research and Management. *Schizophrenia Research and Treatment* 2014; 1-7. doi: 10.1155/2014/791573.
43. Kroeze WK *et al.* H1-Histamine Receptor Affinity Predicts Short-Term Weight Gain for Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(3): 519-526. doi: 10.1038/sj.npp.1300292.
44. Lampe JW *et al.* Brassica vegetables increase and apiaceous vegetables decrease cytochrome P450 1A2 activity in humans: changes in caffeine metabolite ratios in response to controlled vegetable diets. *Carcinogenesis* 2000; 21(6): 1157-1162.
45. Lane HY *et al.* Repeated ingestion of grapefruit juice does not alter clozapine's steady-state plasma levels, effectiveness, and tolerability. *The Journal of clinical psychiatry* 2001; 62(10): 812-817.
46. Larsen JT, Brøsen K. Consumption of charcoal-broiled meat as an experimental tool for discerning CYP1A2-mediated drug metabolism in vivo. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2005; 97(3): 141-148. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_97365.x.
47. Lee AJ *et al.* The effects of grapefruit juice on sertraline metabolism: An in vitro and in vivo study'. *Clinical Therapeutics* 2002; 21(11): 1890-1899. doi: 10.1016/s0149-2918(00)86737-5.
48. Lepist EI, Ray AS. Beyond drug-drug interactions: effects of transporter inhibition on endobiotics, nutrients and toxins. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 2017; 13(10): 1075-1087. doi: 10.1080/17425255.2017.1372425.
49. Li G *et al.* Cytochrome P450 Inhibition by Three Licorice Species and Fourteen Licorice Constituents. *Eur J Pharm Sci* 2017; 263(2): 219-227. doi: 10.1097/SLA.0000000000001177. Complications.
50. Marahatta A, Bhandary B, Jeong SK, Kim HR, Chae. Soybean greatly reduces valproic acid plasma concentrations: A food-drug interaction study. *Sci Rep* 2014; 4: 4362.
51. Marijnissen RM. Antidepressants differentially related to 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ and 25-(OH) vitamin D₃ in late-life depression. *Translational psychiatry* 2014; 4(4): 383. doi: 10.1038/tp.2014.14.
52. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: Overview and management. *Journal of Clinical Psychiatry* 2009; 70(SUPPL. 3): 12-21. doi: 10.4088/JCP.7075sulc.03.
53. Misaka S *et al.* Effects of Green Tea Catechins on Cytochrome P450 2B6, 2C8, 2C19, 2D6 and 3A Activities in Human Liver and Intestinal Microsomes. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2013; 28(3): 244-249. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-101.
54. Moon YJ, Wang X, Morris ME. Dietary flavonoids: Effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicology in Vitro* 2006; 20(2): 187-210. doi: 10.1016/j.tiv.2005.06.048.
55. Mouly S *et al.* Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacological Research* 2017; 118: 82-92. doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.038.
56. Murray M. Altered CYP Expression and Function in Response to Dietary Factors: Potential Roles in Disease Pathogenesis. *Current Drug Metabolism* 2006; 7(1): 67-81. doi: 10.2174/138920006774832569.
57. Naik BS, Shetty N, Maben EVS. Drug-induced taste disorders. *European Journal of Internal Medicine* 2010; 21(3): 240-243. doi: 10.1016/j.ejim.2010.01.017.
58. Nilssen, OG, Dale O. Single dose pharmacokinetics of trazodone in healthy subjects. *Pharmacology & toxicology* 1992; 71(2): 150-153.
59. Nordmark A *et al.* Dietary caffeine as a probe agent for assessment of cytochrome P4501A2 activity in random urine samples, *British Journal of Clinical Pharmacology* 1999; 47(4): 397-402. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00918.x.
60. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: An update. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2011; 31(3): 326-343. doi: 10.1007/s11239-011-0561-1.
61. Paulsen P *et al.* Estimates of maximum tolerable levels of tyramine content in foods in Austria. *Journal of Food and Nutrition Research* 2012; 51(1): 52-59.
62. Potvin S, Zhornitsky S, Stip E. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 60(3 Suppl 2): 26-34.
63. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use in Persons Aged 12 and Over: United States, 2005-2008 Key findings Data from the National Health and Nutrition Examination Surveys, About one in 10 Americans aged 12 and over takes anti-depressant medication. *NCHS Data Brief* 2005; 127(76): 2005-2008.
64. Preskorn S *et al.* Effect of food on the pharmacokinetics of lurasidone: results of two randomized, open-label, crossover studies. *Human Psychopharmacology* 2013; 28: 495-505. doi: 10.1002/hup.
65. Pronszy Z, Crowe J, Krause's Food and Nutrition Care Process. Mahan L, EscottStump S, Raymond J, editors. USA: Elsevier 2012; 209-228.
66. Raguett RM *et al.* Association between antipsychotic treatment and leptin levels across multiple psychiatric populations : An updated meta - analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2017; 2631. doi: 10.1002/hup.2631.
67. Rasmussen BB, Nielsen, TL, Brosen K. Fluvoxamine is a potent inhibitor of the metabolism of caffeine in vitro. *Pharmacology & toxicology* 1998; 83(6): 240-245.
68. Reiss RA *et al.* Lithium pharmacokinetics in the obese. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1994; 55(4): 392-398.
69. Ronis MJJ. Effects of Soy Containing Diet and Isoflavones on Cytochrome P450 Enzyme Expression and Acti-

- vity. *Drug Metabolism Reviews* 2016; 48(3): 331–334. doi: 10.1080/03602532.2016.1206562.
70. Santos CA, Boullata JI. An Approach to Evaluating Drug-Nutrient Interaction. *Pharmacotherapy* 2005; 25(12): 1789–1800.
71. Saraykar S, John V, Cao B, Hnatow M, Ambrose CG, Rianon N. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Bone Mineral Density in Elderly Women. *J Clin Densitom* 2017; 1–7. doi:10.1016/j.jocd.2017.05.016
72. Schiffman SS. Influence of medications on taste and smell. *World Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery* 2018; 4(1): 84–91. doi: 10.1016/j.wjorl.2018.02.005.
73. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs* 2002; 26(2): 77–83. doi: 10.2165/00003495-200262100-00005.
74. Shamsi S *et al.* Curcumin, Piperine, and Capsaicin: A Comparative Study of Spice-Mediated Inhibition of Human Cytochrome P450 Isozyme Activities. *Drug Metabolism and Disposition* 2017; 45(1): 49–55. doi: 10.1124/dmd.116.073213.
75. Shulman KI, Walker SE. Refining the MAOI diet: tyramine content of pizzas and soy products. *The Journal of clinical psychiatry* 1999; 60(3): 191–193.
76. Siwek M. Dekalog depresji. *Poradnik lekarza praktyka* 2018.
77. Srimongkon P, Aslani P, Chen TF. Consumer-related factors influencing antidepressant adherence in unipolar depression: A qualitative study. *Patient Preference and Adherence* 2018; 12: 1863–1873. doi: 10.2147/PPA.S160728.
78. Srinivas NR. Cranberry juice ingestion and clinical drug-drug interaction potentials; review of case studies and perspectives. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2013; 16(2): 289–303.
79. Sunaga K *et al.* Mechanism-Based Inhibition of Recombinant Human Cytochrome P450 3A4 by Tomato Juice Extract. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2012; 35(3): 329–334. doi: 10.1248/bpb.35.329.
80. Tsujimoto M *et al.* Inhibitory Effects of Juices Prepared from Individual Vegetables on CYP3A4 Activity in Recombinant CYP3A4 and LS180 Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2017; 40(9): 1561–1565. doi: 10.1248/bpb.17-00116.
81. Urdaneta E, Idoate I, Larralde J. Drug-nutrient interactions: inhibition of amino acid intestinal absorption by fluoxetine. *Br J Nutr* 1998; 79(5): 439–446.
82. Vandel P *et al.* Grapefruit juice as a contraindication? An approach in psychiatry. *L'Encephale* 1999; 25(1): 67–71.
83. Vendsborg PB. Weight Gain and Body Composition in Lithium Treated Rats. *Acta pharmacol et toxicol* 1980; 373–381.
84. Wang SM, Han C, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam Med J* 2018; 54(2): 101–112. doi: 10.4068/cmj.2018.54.2.101.
85. Warden SJ, Fuchs RK. Do Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Cause Fractures? *Current Osteoporosis Reports* 2016; 14(5): 211–218. doi: 10.1007/s11914-016-0322-3.
86. Watanabe S *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of drug interaction following oral administration of imipramine and sodium alginate in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 2008; 378(1): 85–91. doi: 10.1007/s00210-008-0297-4.
87. Welling PG. Effects of Food on Drug. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 383–415.
88. Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. Prevalence and correlates of eating disorder co-morbidity in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2008; 161(1): 51–58. doi: 10.1016/j.psychres.2007.09.003.Prevalence.
89. Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms Underlying Food-Drug Interactions: Inhibition of Intestinal Metabolism and Transport 2012; 136(2): 186–201. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.001.Mechanisms.
90. Woron J, Siwek M. O interakcjach i powikłaniach farmakoterapii. *Psychiatria w medycynie. T. 3, Dialogi interdyscyplinarne* 2018; 203–227.
91. Woron J, Siwek M, Gorostowicz A. Niepożądane efekty interakcji leków psychotropowych z produktami leczniczymi stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Psychiatria Polska* 2018; 2674(125): 1–19.
92. Xiao Dong S *et al.* Possible enhancement of the first-pass metabolism of phenacetin by ingestion of grape juice in Chinese subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1999; 48(4): 638–640. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00065.x.
93. Yamasaki I *et al.* Inhibitory effects of kale ingestion on metabolism by cytochrome P450 enzymes in rats. *Biomedical Research* 2012; 33(4): 235–242.
94. Zhai S *et al.* Comparative inhibition of human cytochromes P450 1A1 and 1A2 by flavonoids. *Drug Metabolism and Disposition* 1998; 26(10): 989–992.
95. Zhang LF, Liu LS, Chu XM, Xie H, Cao LJ, Guo C. Combined effects of a high fat diet and chronic valproic acid treatment on hepatic steatosis and hepatotoxicity in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2014; 35(3): 363. doi: 10.1038/aps.2013.135.