

Damian Skrypnik¹,
Katarzyna Skrypnik²,
Joanna Suliburska²,
Paweł Bogdański¹,
Danuta Pupek-Musialik¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra Higieny Żywności Człowieka
Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu

Interakcje leków z żywnością w chorobach metabolicznych

Drug interactions with food in metabolic diseases

STRESZCZENIE

W krajach rozwiniętych i rozwijających się obserwuje się rosnącą zachorowalność na choroby metaboliczne: cukrzycę typu 1 i 2, dyslipidemie, zespół metaboliczny. Towarzyszy temu wzrost ilości leków pobieranych przez pacjentów. Od 3% do 5% hospitalizacji jest skutkiem poważnych interakcji między lekami. Leki reagują nie tylko między sobą, ale również ze składnikami pożywienia. Oddziaływanie to może w różny sposób wpłynąć na działanie leku — wzmocnić je, osłabić lub całkowicie zmienić.

Interakcja to zjawisko farmakologiczne polegające na zmianie siły, czasu, sposobu działania lub toksyczności jednego leku przez inny lek lub czynnik, na przykład pokarm. Interakcje mogą mieć miejsce we wszystkich fazach i etapach przemiany farmakometabolicznej leku. Mechanizmy interakcji pomiędzy lekami i żywnością nie są całkowicie wyjaśnione.

Interakcje w fazie farmaceutycznej zachodzą pomiędzy składnikami leku a żywnością przed podaniem leku pacjentowi. W fazie farmakodynamicznej zachodzą zjawiska synergizmu i antagonizmu. Synergizm polega na wzajemnym wzmacnianiu, a antagonizm na wzajemnym osłabianiu, działania dwóch ksenobiotyków podanych jednocześnie lub w niewielkim odstępie czasu. W fazie farmakokinetycznej interakcje lek–żywność występują zarówno na etapie uwalniania i wchłaniania, jak i dystrybucji, metabolizmu i wydalania.

Alkohol podlega takim samym przemianom w ludzkim organizmie, jak leki — wchłanianiu, dystrybucji, metabolizmowi i wydalaniu. Alkohol wpływa przede wszystkim na szybkość metabolizowania leków. Jednorazowe spożycie etanolu wraz z lekami doprowadza do konkurencji pomiędzy tymi ksenobiotykami o enzymy i w konsekwencji metabolizm leków zostaje zahamowany. Z kolei przewlekłe nadużywanie alkoholu prowadzi do pobudzenia układu enzymatycznego przyspieszając metabolizm i eliminację leku.

Powstawanie coraz nowocześniejszych substancji leczniczych, dynamiczne modyfikacje zwyczajów żywieniowych oraz duża dostępność nowych, nieznanych dotąd na rodzimym rynku pokarmów sprawia, co podkreślono w literaturze przedmiotu, że istnieje konieczność dalszych badań nad tematyką interakcji leków z żywnością.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013, tom 4, nr 4, 192–198)

Słowa kluczowe: interakcje, lek, żywność

Adres do korespondencji:

lek. Damian Skrypnik
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego UM
im. K. Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84
60–569 Poznań
tel.: 61 854 93 77, faks: 61 847 85 29
e-mail: damian.skrypnik@gmail.com

ABSTRACT

In developed and developing countries the increasing incidence of metabolic diseases: diabetes mellitus type 1 and 2, dyslipidemia, metabolic syndrome is observed. This is accompanied by an increase in drug usage. From 3% to 5% of hospital admissions are a result of a serious drug interactions. Drugs react not only with each other but also with the components of food. This interaction may variously affect the drug- strengthen it, weaken or completely change its' activity. The interaction is a phenomenon involving the change in pharmacological strength, time, mode of action and toxicity of a drug by another drug or agent such as food. Interaction can take place in all the phases and stages of drug metabolic transformation. Mechanisms of interaction between drugs and food are not fully explained.

Interactions in pharmaceutical phase are interactions between the drug and food ingredients prior to administration to the patient. In pharmacodynamic phase the phenomenons of synergism and antagonism may occur. The synergism is based on the mutual strengthening, and antagonism on the mutual weakening, of two xenobiotics administered simultaneously or in an interval. In pharmacokinetic phase drug-food interactions may take place at the stage of liberation and absorption, as well as distribution, metabolism and excretion.

Alcohol undergoes the same changes in the human body as drugs — absorption, distribution, metabolism and excretion. Alcohol mainly affects the rate of drug metabolism. One-time ethanol intake along with drugs leads to competition between these xenobiotics and, consequently, drug metabolism is inhibited. In turn, chronic alcohol abuse leads to stimulation of the enzyme system and to the acceleration of drugs' metabolism and elimination.

The formation of new, innovative drugs, dynamic modification of dietary habits and high availability of new, previously unknown to the domestic market foods creates, as it is highlighted in the literature, the need for further research on the topic of drug interactions with food.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013, vol. 4, no. 4, 192–198)

Key words: interactions, drug, food

WSTĘP

W krajach rozwiniętych i rozwijających się obserwuje się rosnącą zachorowalność na choroby metaboliczne: cukrzycę typu 1 i 2, dyslipidemie, zespół metaboliczny. Towarzyszy temu wzrost ilości leków pobieranych przez pacjentów. Problem ten narasta wykładniczo. Z tego względu coraz bardziej istotna staje się kwestia właściwego zażywania leków. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia 50% pacjentów używa leki niezgodnie z zaleceniami [1].

Na prawidłowe stosowanie leku składa się wiele elementów. Jednym z nich jest świadomość interakcji lekowych. O tym, jak bardzo istotne jest to zagadnienie, świad-

czy fakt, że od 3% do 5% hospitalizacji jest skutkiem poważnych interakcji między lekami [2]. Należy jednak pamiętać, że leki nie wchodzi w interakcje tylko ze sobą. Reagują one również ze składnikami pożywienia. Oddziaływanie to może w różny sposób wpłynąć na działanie leku — wzmocnić je, osłabić lub całkowicie zmienić. W efekcie farmakoterapia może nie przebiegać w sposób prawidłowy i być nieefektywna. Powoduje to jej niepotrzebne wydłużenie, zwiększenie kosztów terapii, doprowadza do polipragmazji i wydłużonych hospitalizacji, nasila ryzyko działań niepożądanych, a nawet toksycznych.

► Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia 50% pacjentów używa leki niezgodnie z zaleceniami ◀◀

Mechanizmy interakcji pomiędzy lekami i żywnością nie są całkowicie wyjaśnione. Często są to procesy złożone, zachodzące na różnych etapach przemiany leku w ustroju, a nawet przed podaniem leku do organizmu pacjenta [2]. Istotne z punktu widzenia efektywności farmakoterapii jest, aby zarówno pacjent, jak i leczący go lekarz oraz dietetyk mieli świadomość powyższych faktów. Jednak wiarygodnych badań, które mogłyby być źródłem rzetelnych informacji na temat interakcji leków z żywnością, jest bardzo niewiele [3].

INTERAKCJE LEKU Z ŻYWNOCIĄ W POSZCZEGÓLNYCH FAZACH PRZEMIANY LEKU W ORGANIZMIE

Po podaniu doustnym lek w organizmie człowieka ulega wielofazowemu procesowi — wyróżnia się fazę farmaceutyczną, farmakodynamiczną i farmakokinetyczną. Dodatkowo proces przemiany substancji leczniczej w ludzkim ustroju dzieli się na etapy: uwalniania, wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania [1].

Interakcja to zjawisko farmakologiczne polegające na zmianie siły, czasu, sposobu działania lub toksyczności jednego leku przez inny lek lub czynnik, na przykład pokarm. Interakcje mogą mieć miejsce we wszystkich fazach i etapach przemiany farmakometabolicznej leku [4].

FAZA FARMACEUTYCZNA

Interakcje w fazie farmaceutycznej są to interakcje zachodzące pomiędzy składnikami leku złożonego podczas jego przygotowywania przed podaniem pacjentowi. Ponieważ faza ta ma miejsce poza organizmem (w probówce — *in vitro*), nie występują w niej interakcje lek-żywność [5]. Wyjątkiem jest sytuacja, w której lek i żywność lub napój zostały połączone ze sobą przed podaniem pacjentowi, na przykład zostały przygotowane w tym samym naczyniu, podane przez ten sam zgłębnik żołądkowy

lub w tej samej dożylniej mieszaninie odżywczej (w wypadku żywienia pozajelitowego w szpitalach). Wtedy dochodzi najczęściej do bioinaktywacji leku *ex vivo* na skutek reakcji hydrolizy, oksydacji, neutralizacji, precypitacji lub kompleksacji [3].

FAZA FARMAKODYNAMICZNA

Synergizm

Synergizm to zjawisko polegające na wzajemnym wzmacnianiu działania przez dwa lub więcej ksenobiotyki podane jednocześnie lub w niewielkim odstępie czasu. Wyróżnia się synergizm addycyjny i hiperaddycyjny. Synergizm addycyjny ma miejsce wtedy, gdy efekt działania dwóch ksenobiotyków podanych jednocześnie jest prostą sumą efektów działania każdego z nich. Jego podstawą jest wspólny punkt uchwytu i wspólny mechanizm działania obu substancji. Synergizm hiperaddycyjny (potencjalizacja, potęgowanie) występuje wtedy, gdy efekt działania podanych symultanicznie ksenobiotyków jest większy niż suma efektów działania każdego z nich. Ksenobiotyki ulegające synergizmowi hiperaddycyjnemu mają najczęściej różny punkt uchwytu, ale ten sam kierunek działania [6].

Przykładem synergizmu między lekami stosowanymi w chorobach metabolicznych i żywnością jest zażywanie leków powodujących wzrost stężenia potasu we krwi, takich jak diuretyki oszczędzające potas (tialorid, spironolakton, triamteren) lub inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril) razem z pokarmami bogatymi w potas takimi jak lukrecja, banany, zielone liściaste warzywa, pomarańcze czy pomidory [7, 8].

Antagonizm

Antagonizm jest to przeciwstawne działanie spożytych jednocześnie ksenobiotyków. Zjawisko to może zachodzić pomiędzy lekami a składnikami żywności [8]. Przy-

►► Interakcja to zjawisko farmakologiczne polegające na zmianie siły, czasu, sposobu działania lub toksyczności jednego leku przez inny lek lub czynnik, na przykład pokarm. Interakcje mogą mieć miejsce we wszystkich fazach i etapach przemiany farmakometabolicznej leku ◀◀

kładem antagonizmu dotyczącego leków stosowanych w chorobach metabolicznych i żywności jest zażywanie leków eliminujących potas z organizmu, takich jak diuretyki pętłowe (np. furosemid) lub tiazydowe (np. hydrochlorotiazyd) z pokarmami bogatymi w ten pierwiastek (banany, zielone liściaste warzywa, pomarańcze, pomidory, orzechy, dynia, rodzynki, buraki, nasiona roślin strączkowych). W tym wypadku zjawisko antagonizmu jest wykorzystywane do suplementacji potasu u osób zażywających preparaty kaliuretyczne [2, 8].

FAZA FARMAKOKINETYCZNA

Etap uwalniania (*L, liberation*)

Interakcje w pierwszym etapie fazy farmakokinetycznej są to interakcje występujące po podaniu leku do organizmu pacjenta podczas uwalniania leku z jego postaci farmaceutycznej. W tym etapie nie obserwuje się interakcji pomiędzy lekami a żywnością [5].

Etap wchłaniania (*A, absorption*)

Wchłanianie leku podanego doustnie rozpoczyna się w jamie ustnej. Następnie proces ten kontynuowany jest w żołądku oraz w jelicie cienkim, gdzie przebiega on najszybciej ze względu na bogate unaczynienie błony śluzowej tego rejonu przewodu pokarmowego. Wchłanianie leku odbywa się na trzy sposoby. Pierwszy z nich to transport bierny polegający na wyrównywaniu stężeń po obu stronach błony komórkowej wskutek gradientu stężeń. Drugi to transport aktywny, w którym mechanizmy przenośnikowe przy użyciu energii umożliwiają migrację substancji z jednej strony błony komórkowej na drugą. Trzeci sposób to pinocytoza — proces podobny do fagocytozy, podczas którego wodniczka pokarmowa zawierająca lek wnika i migruje przez błonę komórkową, wprowadzając go do wnętrza komórki [1]. Podanie leku na czczo umożliwia szybkie opróżnienie żołądka i szybki wzrost

stężenia leku we krwi. Spożycie posiłku opóźnia ten proces, przedłużając pasaż leku. Pokarm jest często przyczyną zmniejszenia wchłaniania leku z przewodu pokarmowego i opóźnienia osiągnięcia maksymalnego poziomu leku w biokompartamentach oraz zmniejszenia jego stężenia we krwi. Przykładem może być zmniejszenie wchłaniania kaptoprilu i moexiprilu (leki hipotensyjne z grupy ACE-inhibitorów) podanych razem z posiłkiem o 35–45%. Za spadek wchłaniania kaptoprilu odpowiadają również pokarmy bogate w magnez. Posiłek o dużej zawartości tłuszczu zmniejsza wchłanianie chinaprylu (ACE-inhibitor). Dodatkowo składniki pożywienia mogą tworzyć z lekami związki niemożliwe do wchłonięcia przez organizm. Istnieją leki, na przykład stosowana w nadciśnieniu tętniczym felodypina (inhibitor kanału wapniowego), które w przewodzie pokarmowym łączą się z jonami dwuwartościowymi pochodzącymi z pokarmu, na skutek czego są wchłaniane z opóźnieniem [1, 7–9]. Za opóźnienie wchłaniania leku z przewodu pokarmowego odpowiadają głównie pokarmy bogatowęglowodanowe [10]. Żywność może przyspieszać wchłanianie niektórych leków. Dotyczy to zwłaszcza leków dobrze rozpuszczalnych w tłuszczach zażytych godzinę przed, w trakcie lub dwie godziny po posiłku bogatotłuszczowym. Przykładem jest zwiększone wchłanianie propranololu (lek z grupy beta-adrenolityków stosowany w terapii nadciśnienia tętniczego) przyjętego razem z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu [11]. Posiłek zwiększa również wchłanianie atenololu i metoprololu (beta-adrenolityki) [8]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że pokarm osłania błonę śluzową przewodu pokarmowego przed szkodliwym działaniem niektórych leków [1].

Ważnym aspektem interakcji lek–żywność na etapie wchłaniania jest płyn, którym

►► Składniki pożywienia mogą tworzyć z lekami związki niemożliwe do wchłonięcia przez organizm ◀◀

►► Za opóźnienie wchłaniania leku z przewodu pokarmowego odpowiadają głównie pokarmy bogatowęglowodanowe ◀◀

►► Szczególnie niekorzystne jest popijanie leków herbatą, która adsorbuje na powierzchni zawartych w sobie garbników wiele leków, lub mlekiem, którego białka łączą się z lekami ◀◀

lek zostaje popity. Wskazane jest, aby była to szklanka (250 ml) wody. Obojętna chemicznie woda rozpuszcza lek, zwiększając jego wchłanianie oraz rozcieńcza soki trawienne zmniejszając ich negatywny wpływ na lek. Szczególnie niekorzystne jest popijanie leków herbatą, która adsorbuje na powierzchni zawartych w sobie garbników wiele leków, lub mlekiem, którego białka łączą się z lekami — na przykład z podaną wcześniej felodypiną [1].

Istnieje możliwość występowania niedoborów pokarmowych wynikających z upośledzenia wchłaniania pokarmowych związków odżywczych przez leki. Przykładem takiej interakcji w wypadku leków stosowanych w chorobach metabolicznych jest kolestypol zalecany w leczeniu dyslipidemii, który zmniejsza wchłanianie kwasu foliowego. Ponadto leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi pogarszają wchłanianie witamin A, B₁₂, D i K oraz kwasu foliowego, żelaza, wapnia i cynku [1].

Etap dystrybucji (D, *distribution*)

Lek lub składnik żywności po wchłonięciu do krwiobiegu zostaje rozmieszczony w jednym z biokompartamentów. Najważniejsze cztery biokompartamenty to krew, płyn tkankowy, woda ustrojowa i tkanka tłuszczowa. Lek swoje działanie ujawnia w specyficznym dla siebie kompartmentcie. We krwi leki wiązane są przede wszystkim przez albuminy. Białka te łączą się zarówno z ksenobiotykami, jak i z substancjami fizjologicznymi, z kationami, anionami i związkami obojętnymi elektrycznie. Lek po związaniu z albuminami nie podlega metabolizmowi, nie daje efektu farmakologicznego, nie przechodzi przez błony komórkowe. Znajduje się w stanie dynamicznej równowagi z lekiem niezwiązanym z albuminami. Jeżeli lek niezwiązany z albuminami zostanie wydalony z organizmu, część leku związana

z albuminami zostaje uwolniona na jego miejsce. Leki, składniki pożywienia oraz substancje fizjologiczne konkurują ze sobą o miejsce wiązania z albuminami, a związek o mniejszym do nich powinowactwie zostaje wyeliminowany. Przykładem leku stosowanego w chorobach metabolicznych, którego interakcja z żywnością przebiega według powyższego schematu, jest furosemid posiadający wysoki stopień wiązania z białkami [1].

Etap metabolizmu (M, *metabolism*)

Metabolizm to wiele przemian biochemicznych, którym ulegają substancje pochodzenia egzogenne w organizmie. Można je podzielić na dwie grupy — fazy. Reakcje I fazy polegają na modyfikacji struktury chemicznej danej substancji w procesie utleniania, redukcji lub hydrolizy. Reakcje II fazy to sprzęganie produktu reakcji I fazy z aminokwasami, kwasem glukuronowym, aktywnym siarczanem PAPS, aktywnym octanem acetyloCoA. Większość reakcji II fazy katalizowana jest przez enzymy cytochromu P-450 występującego przede wszystkim w wątrobie, ale również w jeli- tach, nerkach i płucach. Najczęstszą interakcją lek-żywność na etapie metabolizmu są interakcje z udziałem soku grejfrutowego, który jest silnym inhibitorem cytochromu CYP 3A4 oraz CYP 1A2, CYP 2E1, CYP 3A3, CYP CA5. Za inhibicję odpowiadają głównie dwa składniki soku grejfrutowego: naryngenina i 6,7-dihydroksybergamol- tyna oraz w mniejszym stopniu kampferol, kwercetyna i furanokumaryny. Hamowanie etapu metabolizmu przez powyższe związki dotyczy takich leków stosowanych w terapii chorób metabolicznych jak inhibitory kanału wapniowego (nitrendypina, nifedypina, nimodypina, amlodypina, felodypina, werapamil) i statyny (lowastatyna, atorwa- statyna, simwastatyna). W wyniku interakcji dochodzi nawet do pięciokrotnego wzrostu stężenia leku we krwi i możliwości wystą-

pienia jego efektów toksycznych. Interakcje leku z sokiem grejpfrutowym powoduje nawet niewielka ilość spożytego soku — 250 ml. Innym przykładem wpływu składników żywności na cytochrom P-450 jest jego indukcja przez związki indolowe zawarte w takich pokarmach jak warzywa z rodzaju *Brassica* (kapusta, brukselka, kalafior, rzepa) doprowadzająca do spadku stężenia leku we krwi [1, 3, 8–10].

Etap wydalania (E, excretion)

Większość leków wydalana jest poprzez nerki lub też płuca, z kałem lub z potem. Warunkiem wydalania leku lub jego metabolitu jest polarność wydalanej cząsteczki. Lek, poprzez nerki, trafia do moczu, gdzie ulega dysocjacji zapobiegającej resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych. Niektóre pokarmy, jak ryby, jajka, sery, mięso, produkty zbożowe zmieniają pH moczu. Obniżone pH zwiększa wydalanie słabych zasad będących w tych warunkach w postaci zdysocjowanej. Z kolei mleko, warzywa, owoce alkalizują mocz sprzyjając wydalaniu słabych kwasów [1].

INTERAKCJE LEKÓW STOSOWANYCH W CHOROBYCH METABOLICZNYCH Z ALKOHOLEM

Alkohol podlega takim samym przemianom w ludzkim organizmie, jak leki — wchłanianiu, dystrybucji, metabolizmowi i wydalaniu. Tak jak leki metabolizowany jest przez cytochrom P-450. Alkohol wpływa przede wszystkim na szybkość metabolizowania leków. Jednorazowe spożycie etanolu wraz z lekami doprowadza do konkurencji pomiędzy tymi ksenobiotykami o enzymy i w konsekwencji metabolizm leków zostaje zahamowany. Z kolei przewlekłe nadużywanie alkoholu prowadzi do pobudzenia układu enzymatycznego przyspieszając metabolizm i eliminację leku [1].

Łączenie alkoholu z beta-adrenolitykami, zwłaszcza z propranololem, w sposób

niebezpieczny doprowadza do obniżenia ciśnienia tętniczego. Podobnie, na skutek znacznego rozszerzenia naczyń krwionośnych, działa jednocześnie spożycie alkoholu i azotanów. Zażycie statyn w krótkim czasie przed lub po wypiciu etanolu grozi uszkodzeniem wątroby [7].

Leki mogą nasilać negatywny wpływ alkoholu na refleks i koordynację ruchową. Dotyczy to przede wszystkim beta-adrenolityków (zwłaszcza atenololu, metoprololu i propranololu) oraz antagonistów kanału wapniowego (zwłaszcza felodypiny, nifedypiny i amlodypiny). Podstawą tego zjawiska jest przedłużone utrzymywanie się wysokiego stężenia etanolu we krwi [8].

PODSUMOWANIE

Interakcje lek-żywność w znacznej większości wpływają niekorzystnie na terapię chorób metabolicznych. Ich dokładne poznanie jest więc kluczowe dla prawidłowej terapii pacjentów cierpiących na choroby metaboliczne. Współczesny rynek leków rozwija się niezwykle dynamicznie. Wciąż powstają nowe substancje lecznicze, leki złożone lub nowe postacie farmaceutyczne istniejących już leków. Z drugiej strony zwyczaj żywieniowe pacjentów z roku na rok stają się coraz bardziej różnorodne, są nie tylko składnikiem trybu życia, ale ulegają również wpływom kultury i mody. Kolejnym aspektem jest wzrost różnorodności spożywanych przez pacjentów pokarmów — na nasz rodzimny rynek wprowadzane są na przykład obce nam dotychczas owoce egzotyczne. Z tego powodu w literaturze przedmiotu podkreśla się konieczność dalszych badań nad problemem interakcji leków z żywnością.

PIŚMIENNICTWO

1. Sobotta Ł., Suliburska J.M., Mielcarek J. Interakcja lek-żywność. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2011; XLIV (1): 95–103.
2. Jarosz M., Dzieniszewski J. Interakcje leki a żywność — ważny problem kliniczny. *Śłużba Zdrowia* 2000; 78–79: http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artykul.php?numer_wydania=2971&art=1; 28.10.2012.

►► Interakcje leku z sokiem grejpfrutowym powoduje nawet niewielka ilość spożytego soku — 250 ml ◀◀

3. Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Ann. Nutr. Metab.* 2008; 52 (supl 1): 29–32.
4. Preskon S., Werder S. Detrimental Antidepressant Drug-Drug Interactions: Are They Clinically Relevant? *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1605–1612.
5. Ruiz-Garcia A., Bermejo M., Moss A. i wsp. Pharmacokinetics in Drug Discovery. *J. Pharm. Sci.* 2008; 97 (2): 654–690.
6. Kostowski W. Właściwości leków i rodzaje reakcji organizmu na ich działanie. W: Kostowski W., Herman Z.S. *Farmakologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 8.
7. United States Food and Drug Administration. Interakcje lek-żywność. http://leki-informacje.pl/45,interakcje_lek_zywnosc.html; 30.10.2012.
8. Wolnicka K. Interakcje leków z żywnością. *Medycyna Praktyczna*. http://dieta.mp.pl/diety/diety_w_chorobach/show.html?id=70973#1; 29.10.2012.
9. Cielecka E. Interakcje leków ze składnikami żywności. <http://laboratoria.net/pl/artukul/13055.html>; 28.10.2012.
10. Interakcje pomiędzy żywnością a lekami. *Zdrowe odżywianie* 2009. <http://www.odzywianie.info.pl/Interakcje-pomiedzy-zywnoscia-a-lekami/PDF.html>; 03.11.2012.
11. Łańcuchowska A. Interakcje pomiędzy żywnością a lekami. http://dieta.pl/nowosci/zdrowie/interakcje_pomiedzy_zywnoscia_a_lek-878.html; 03.11.2012.