

68°
CONGRESSO
NAZIONALE
FIMMG

La tecnologia nello studio del medico di famiglia:
coniugare approccio olistico e high-tech
presenta il II° Congresso Nazionale della SIMPeSV
IL MMG NELL'ALIMENTAZIONE E NELLE PATOLOGIE CORRELATE

INTERAZIONI FARMACI E NUTRIENTI

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Gallieno Marri

Roma, 04-09 novembre 2013



SIMPeSV
Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

L'uso di farmaci in gravidanza e durante l'allattamento da sempre rappresenta un problema clinico e un rischio medicolegale per il medico curante.

E' sempre difficile fare una corretta valutazione del rapporto rischio beneficio nell'impostare e suggerire una terapia..

In gravidanza e allattamento si corre il rischio di somministrare farmaci che possono rivelarsi dannosi e magari inutili e non somministrarne altri utili e innocui.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

In gravidanza e allattamento si corre il rischio di somministrare farmaci che possono rivelarsi dannosi e magari inutili e non somministrarne altri utili e innocui

In gravidanza sono relativamente pochi farmaci che si sono rivelati teratogeni per il feto

In allattamento sono ancora meno i farmaci che hanno dimostrato capacità patogene per il neonato.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Gravidanza e allattamento sono situazioni in cui per il benessere materno-fetale è aumentata la necessità di apporto calorico, di macronutrienti, di vitamine, di sali minerali.

Molte malformazioni fetali e diverse patologie neonatali sono messe in relazione allo stato nutrizionale della madre.

Dal momento che i farmaci possono ridurre l'assimilazione di nutrienti o interferire con la loro azione, le interazioni farmaci-nutrienti possono essere alla base di alcuni meccanismi di teratogenicità e/o di tossicità da farmaco in gravidanza e allattamento.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci In gravidanza e allattamento

In gravidanza avvengono adattamenti fisiologici della funzione cardiovascolare, respiratoria, gastrointestinale ed epatica, renale che hanno implicazioni sull'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo ed eliminazione sia dei nutrienti che dei farmaci

Gli adattamenti fisiologici del corpo materno agli stimoli forniti fetali sono alla base dell'unità materno-fetale e dello sviluppo del feto

Possono anche modificare lo sviluppo, il decorso e il trattamento di una malattia

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci In gravidanza e allattamento

La farmacocinetica dei farmaci è diversa nell'organismo della donna non gravida rispetto a quello della donna in stato di gravidanza che ha sviluppato l'unità materno-fetale

Conoscere il risultato dei processi fisiologici di adattamento può aiutare a valutare l'effetto terapeutico e la sicurezza d'impiego dei farmaci in gravidanza

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Assorbimento dei farmaci

In gravidanza, l'assorbimento dei farmaci può essere influenzato in vari modi, a esempio da:

- i cambiamenti ormonali
- le modificazioni del pH
- l' aumento della gittata cardiaca
- l' aumento del volume corrente respiratorio
- la perfusione renale
- le alterazioni della cinetica gastrointestinale
- la perfusione uterina
- le modificazioni della permeabilità di cute e mucose

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Distribuzione dei farmaci

I progressivi cambiamenti adattativi dell'organismo materno in gravidanza fanno sì che, con il progredire delle settimane di gestazione possano essere necessari aggiustamenti posologici dei farmaci somministrati per raggiungere un'adeguata risposta terapeutica.

Esempi

Dal 6° al 9° mese di gravidanza il volume plasmatico aumenta fino al 50% con necessità di aumento alcuni farmaci per ottenere l'effetto terapeutico desiderato.

Necessità di diminuzione delle dosi farmacologiche di alcuni farmaci per l'aumentata perfusione renale e uterina dovuta all'aumentata gittata cardiaca.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Permeabilità placentare

La placenta, che è caratterizzata da un doppio strato lipidico, non è una barriera invalicabile per il passaggio dei farmaci dal comparto materno a quello fetale.

I farmaci la attraversano abbastanza facilmente per:

- diffusione passiva nel caso di molecole piccole
- diffusione attiva per fagocitosi e/o pinocitosi nel caso di molecole più grandi

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Trasporto delle proteine

In gravidanza la concentrazione delle proteine plasmatiche risulta diminuita perché, a fronte dell' aumento del volume plasmatico non si un sequenziale aumento dell' albumina.

Aumento della concentrazione di farmaco libero per minore disponibilità dell' albumina che è più legata agli ormoni

Gli effetti della diminuzione dell'albumina sono molto mitigati dall' aumento della biotrasformazione e della clearance.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Metabolismo dei farmaci

Per molte sostanze farmacologiche non è ancora stato chiarito il ruolo specifico delle variazioni dell'attività enzimatica e le alterazioni del metabolismo dei farmaci che ne deriva.

Gli ormoni sessuali, aumentati in gravidanza, hanno un'importante azione sul metabolismo di diversi farmaci.

Per azione induttrice l'attività enzimatica microsomiale alcuni farmaci vengono più facilmente metabolizzati ed eliminati (fenitoina).

Per azione inibitrice delle ossidasi microsomiali viene ridotta l'eliminazione epatica di altri farmaci come la teofillina e la caffeina.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Eliminazione dei farmaci

Il riassorbimento tubulare renale non si modifica in gravidanza anche se la filtrazione glomerulare è aumentata a partire dalla 6° settimana di gestazione,

I farmaci a eliminazione renale vengono più rapidamente escreti per effetto della maggiore filtrazione glomerulare con conseguente abbassamento della concentrazione.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Rilevanza clinica

Problemi etici rendono difficili studi sequenziali veramente validi sull'uso dei farmaci in gravidanza.

A oggi esistono soltanto alcune linee guida terapeutiche gravidanza-specifiche.

Quasi sempre per donne gravide vengono utilizzati molti farmaci con posologie validate solo per donne non gravide.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Esigenze nutrizionali in gravidanza

Tutte le sostanze nutritive, tranne ferro e folati, che sono necessarie per una gravidanza normale vengono fornite alla donna gravida da una corretta ed equilibrata alimentazione.

Le donne che possono essere a più alto rischio di carenze nutrizionali sono:

- donne con gestazioni multiple,
- forti fumatrici,
- adolescenti,
- vegetariane,
- tossicodipendenti,
- donne con restrizioni dietetiche, quali le vere intolleranze alimentari.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Acido folico

L'acido folico è una vitamina idrosolubile del complesso B (B9) importante nella sintesi del DNA la replicazione cellulare.

E' oramai ben documentata l'importanza dell'acido folico nella prevenzione dei difetti del tubo neurale (DTN) e la necessità di una sua fortificazione in gravidanza.

La supplementazione dell'acido folico e l'assunzione di multivitaminici fortificanti si è rivelata utile anche nella prevenzione di:

- palatoschisi,
- alterazioni morfo-funzionali degli arti,
- difetti cardiovascolari
- basso peso e bassa statura alla nascita

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Acido folico

La supplementazione di folati deve essere effettuata dai tre mesi prima del concepimento a per tutto il primo trimestre di gravidanza.

Il LARN è per tutte le donne fertili è di almeno 400 mg/die.

Nel caso che una donna abbia partorito un figlio affetto da un DTN, nelle gravidanze successive la supplementazione dovrebbe essere aumentato a 4 mg/die.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Ferro

Per una gravidanza normale, il LARN è di 30 mg/die.

Viene assorbito solo il 10% del ferro ingerito con gli alimenti.

Il ferro assorbito dalla dieta e quello mobilitato dalle riserve è insufficiente per le necessità della donna gravida e del feto.

In gravidanza è utile la sua supplementazione, come pure la cosupplementazione di rame e zinco, con cui il ferro compete nei siti di assorbimento intestinale.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Farmaci e malattie

Antiepilettici e vitamina K

Fenobarbital, fenitoina e carbamazepina, farmaci antiepilettici di uso comune determinano la degradazione della vitamina essendo induttori enzimatici microsomiali nel fegato fetale.

Recenti evidenze mostrano che i neonati di donne trattate con farmaci antiepilettici non sono ad aumentato rischio di malattia emorragica.

Comunque è pratica comune effettuare la supplementazione prenatale di vitamina K oltre la dose profilattica raccomandata a gestanti epilettiche in terapia farmacologica.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Farmaci e malattie che influenzano lo stato nutrizionale

Antagonisti dell'acido folico

Due gruppi di antagonisti dell'acido folico

I° gruppo

Determina il blocco della conversione dei folati nei loro più attivi metaboliti ridotti:

- aminopterina,
- metotrexate,
- sulfasalazina,
- pirimetamina,
- triamterene,
- trimetoprim

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Farmaci e malattie che influenzano lo stato nutrizionale

Antagonisti dell'acido folico

Due gruppi di antagonisti dell'acido folico

II° gruppo

Influenza altri enzimi compromettendone l'assorbimento o aumentandone la degradazione:

- carbamazepina,
- fenitoina,
- primidone,
- fenobarbitale.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Farmaci e malattie che influenzano lo stato nutrizionale

Iperemesi gravidica

Definizione

Vomito persistente che porta a una perdita di peso del 5% del peso pre-gravidanza, associato a squilibrio elettrolitico e chetonuria.

Patogenesi

Non ben definita

Eziologia

Probabilmente multifattoriale

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Farmaci e malattie che influenzano lo stato nutrizionale

Iperemesi gravidica

La nausea e il vomito colpiscono il 50-90% delle donne in gravidanza, con maggiore frequenza nel I° trimestre.

Società di Ostetricia e Ginecologia hanno prodotto delle raccomandazioni che prevedono variazioni della dieta e il cambiamento dello stile di vita.

La metoclopramide è un farmaco sicuro nel trattamento della nausea e vomito, ma di efficacia è limitata.

Sono considerati sicuri in gravidanza e utilizzabili nella fase acuta del vomito gravidico:

- dimenidrinato (Xamamina-Valontan-Travelgum)
- difenidramina (Allergan-Aliserin)

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Cambiamenti fisiologici e nutrizionali durante l'allattamento

Nelle 4-6 settimane successive al parto scompaiono i cambiamenti fisiologici intervenuti nella gravidanza e si ripristina lo status quo ante.

Dopo il parto comincia la produzione del latte umano che avviene in tre fasi:

- colostro, che dura alcuni giorni
- latte di transizione, con composizione variabile da donna a donna e nella stessa donna nel tempo, che può durare alcune settimane
- latte maturo, idoneo a soddisfare tutte le esigenze nutrizionali del lattante

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Cambiamenti fisiologici e nutrizionali durante l'allattamento

Le maggiori esigenze nutrizionali della gravidanza si protraggono nell'allattamento

L'allattamento determina un aumentato fabbisogno energetico per la madre, la quale può necessitare di una supplementazione di circa 500 kcal al giorno, rispetto al fabbisogno dello stato non gravidico..

La produzione di latte rimane relativamente quali-quantitativamente invariata anche in donne con dieta inadeguata e/o carente di nutrienti.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Diffusione dei farmaci nel latte umano

Le terapie farmacologiche per una donna in allattamento presentano difficoltà anche superiori a quelle per una donna in gravidanza.

Tanto per la madre quanto per il neonato occorre valutare il rapporto rischio-beneficio del trattamento.

Quasi tutti i farmaci assunti dalla madre passano al figlio attraverso il latte.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Diffusione dei farmaci nel latte umano

Il passaggio di un farmaco nel latte è dipendente da:

- la lipofilia,
- la emivita,
- il legame siero-proteico,
- l'equilibrio acido/base,
- il peso molecolare
- le proteine di trasporto

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Diffusione dei farmaci nel latte umano

La concentrazione del farmaco nel latte materno e la quantità del latte consumato determinano la dose di farmaco assunta da un bambino allattato.

Altri fattori sono:

- l'assorbimento gastrointestinale
- biodisponibilità orale,
- il metabolismo, l'eliminazione e l'emivita del farmaco nel neonato

Come in qualunque liquido corporeo anche nel latte i farmaci diffondono lungo il gradiente di concentrazione, per cui la concentrazione di un farmaco nel plasma materno influenza la quantità di farmaco nel latte.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Diffusione dei farmaci nel latte umano

I farmaci liposolubili diffondono facilmente nel latte in quanto questo ha una concentrazione relativamente alta di grassi, circa 3-4%.

La diffusione di un farmaco nel latte materno è influenzata anche dal legame sieroproteico.

La frazione libera di farmaco riesce a diffondere attraverso il doppio strato lipidico.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Diffusione dei farmaci nel latte umano

Più forte è il suo legame siero-proteico, minore è la possibilità che un farmaco possa diffondere nel latte umano.

L'emivita condiziona la presenza di un farmaco nel plasma materno, e conseguentemente la sua quantità nel latte.

I farmaci con emivita molto breve sono presenti plasma materno per solo per brevi periodi e vengono eliminati rapidamente così che il loro passaggio nel latte non è significativo.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Problemi nell' allattamento del neonato

La probabilità di reazione avversa farmacologica dose-correlata dipende dalla presenza di significative concentrazioni nel plasma del neonato.

Ci sono diversi ostacoli all' assorbimento dei farmaci:

- biodisponibilità orale
- instabilità nell' ambiente acido dello stomaco
- Idrofilia
- grandezza molecolare
- effetto di primo passaggio

Non sono in grado di determinare rischi apprezzabili quei farmaci che, anche se possono passare nel latte, vengono assorbiti dal bambino in quantità poco significative.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Farmaci che possono aumentare la produzione di latte

I farmaci che interferiscono con regolazione e il rilascio dell'ossitocina e in particolare della prolattina modificano la produzione del latte umano sia aumentandola che diminuendola.

I farmaci antidopaminici hanno azione colagoga:

- domperidone
- metoclopramide
- clorpromazina
- hgh

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Farmaci che possono ridurre la produzione di latte

Gli estro-progestinici ad azione contraccettiva di vecchia generazione modificano il normale corredo ormonale della donna e modificano la lattazione.

I farmaci anticoncezionali a base di progestinici come medrossiprogesterone o levonorgestrel non modificano la quantità di latte prodotto.

L'alcol può interferire con la produzione del latte.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Conclusioni 1

La terapia farmacologica in gravidanza e allattamento è un' alea di difficile gestione da parte del Medico.

Farmaci e nutrienti possono interferire reciprocamente, modificando la loro azione nelle donne in gravidanza e in allattamento come pure nel lattante

Suggerire una supplementazione di nutrienti alle donne gestanti e a quelle allattanti appare cosa ragionevole ed etica anche a fronte della mancanza di trials clinici validati.

Studi osservazionali e/o retrospettivi, pur con i limiti propri della modalità di ricerca, depongono a favore della supplementazione.

Interazioni farmaci e nutrienti in gravidanza

Conclusioni 2

Istituto Mario Negri

Informazioni h 24

SU

farmaci in gravidanza e allattamento

800.883300