

INTERAZIONI FARMACI - NUTRIENTI

Approfondimento farmacologico-nutrizionale: Vitamine e Minerali

Mario Eandi

Frascati 5-6 aprile 2014



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Nutrition

journal homepage: www.nutritionjrn.com



Review

Effects of widely used drugs on micronutrients: A story rarely told

Dimitrios Samaras M.D.^a, Nikolaos Samaras M.D.^b, Pierre-Olivier Lang M.D., M.P.H., Ph.D.^c,
Laurence Genton M.D.^a, Emilia Frangos M.D.^d, Claude Pichard M.D., Ph.D.^{a,*}

^a *Clinical Nutrition, Department of Medical Specialties, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland*

^b *Department of Internal Medicine, Rehabilitation and Geriatrics, Medical School and University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland*

^c *Translational Medicine Research Group, Cranfield Health, Cranfield University, UK; and Nescens Centre for Preventive Medicine, Clinique of Genolier, Genolier, Switzerland*

^d *Clinic of Jolimont, Geneva, Switzerland*

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 June 2012

Accepted 22 November 2012

Keywords:

Micronutrient

Drug interactions

Vitamin

Trace element

Adverse effect

ABSTRACT

Vitamins and trace elements are essential to the body, however, deficiencies are frequently observed in the general population. Diet is mostly responsible for these deficiencies but drugs also may play a significant role by influencing their metabolism. These effects are rarely assessed in clinical practice, in part because of limited data available in the literature. Drug-induced micronutrient depletions, however, may be the origin of otherwise unexplained symptoms that might sometimes influence medication compliance.

We present various examples of widely prescribed drugs that can precipitate micronutrient deficiencies. This review aims at sensitizing physicians on drug–micronutrient interactions. High-risk population groups also are presented and supplementation protocols are suggested.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

Effetti su micronutrienti di alcuni farmaci di ampio uso e possibile schema di integrazione

(D. Samaras et al. Nutrition 29: 605-610, 2013)

Farmaco o Condizione Clinica	Inibitori di Pompa Protonica (IPP)
Micronutriente implicato	Vitamina B12
Tipo di effetto	↓ Assorbimento
Fattori di rischio/ Popolazione a rischio	Età >60aa, infezione da HP, gastrite atrofica, ipocloridria da ogni causa, Inibizione CYP 2C19
RDA adulti (dose giornaliera consigliata ovvero fabbisogno minimo giornaliero)	M: 2,4mcg/die F : 2,4mcg/die
Schema integrazione proposto	1mg im/sett or 2mg os/die fino a raggiungere livelli sierici > 200 pmol/L

Effetti su micronutrienti di alcuni farmaci di ampio uso e possibile schema di integrazione

(D. Samaras et al. Nutrition 29: 605-610, 2013)

Farmaco o Condizione Clinica	Metformina
Micronutriente implicato	Vitamina B12
Tipo di effetto	↓ Assorbimento
Fattori di rischio/ Popolazione a rischio	Vegetariani, vegani, dose > 1g/die, trattamento > 3aa
RDA adulti (dose giornaliera consigliata ovvero fabbisogno minimo giornaliero)	M: 2,4mcg/die F : 2,4mcg/die
Schema integrazione proposto	1mg im/sett or 2mg os/die fino a raggiungere livelli sierici > 200 pmol/L

Interazioni Farmaci-Micronutrienti

Vitamina B12

Farmaco	Interazione
Acetazolamide	Inibisce l'assorbimento GI di vit B12
Aminoglicosidi	Inibiscono l'assorbimento GI di vit B12 quando somministrati per os
Acetilsalicilico	Inibisce l'assorbimento GI di vit B12
Antiepilettici	Inibiscono l'assorbimento GI di vit B12
Anti-H2	Inibiscono l'assorbimento GI di vit B12
IPP	Inibiscono l'assorbimento GI di vit B12
Colchicina	Inibisce l'assorbimento GI di vit B12
Estrogeni	Diminuiscono i livelli di vit B12 per interferenze metaboliche
Cloramfenicolo	Diminuisce l'effetto della vit B12 per antagonismo farmacodinamico

Interazioni Farmaci-Micronutrienti

Tiamina (Vitamina B1)

Farmaco	Interazione
Macrolidi	Riduzione livelli di vitamina B1 per alterazione flora intestinale
Altri antibiotici	Riduzione livelli di vitamina B1 per alterazione flora intestinale
Atracurium	Aumento effetto dei curari per meccanismo ignoto
Bumetanide	Aumenta l' escrezione renale
Caffeina	Inibisce l' assorbimento GI per via orale

Interazioni Farmaci-Micronutrienti

Niacina (Vitamina PP o B3)

Farmaco	Interazione
Statine	Sinergismo reciproco farmacodinamico con aumento tossicità: rischio di rabdomiolisi a dosi di niacina > 1gr/d
Colestiramina	Inibizione assorbimento GI
Macrolidi	Riduzione livelli per alterazione flora intestinale
Altri antibiotici	Riduzione livelli per alterazione flora intestinale
Nicotina	Aumenta gli effetti della niacina per sinergismo farmacodinamico

Interazioni Farmaci-Micronutrienti

Vitamina B6 (piridossina)

Farmaco	Interazione
Macrolidi	Diminuiscono i livelli per alterazione flora intestinale
Levodopa	Ridotti i livelli di levodopa per aumentato metabolismo
Cisplatino	Riduzione effetti del cisplatino per meccanismo ignoto
Altri antibiotici	Diminuiscono i livelli per alterazione flora intestinale
Amiodarone	Aumento tossicità di amiodarone per meccanismo ignoto
Estrogeni	Diminuiscono i livelli di Vit B6 per aumento del metabolismo
Fenitoina	Diminuiscono i livelli di fenitoina per aumento del metabolismo
Teofillina	Diminuiscono i livelli di Vit B6 per alterato metabolismo

Effetti su micronutrienti di alcuni farmaci di ampio uso e possibile schema di integrazione

(D. Samaras et al. Nutrition 29: 605-610, 2013)

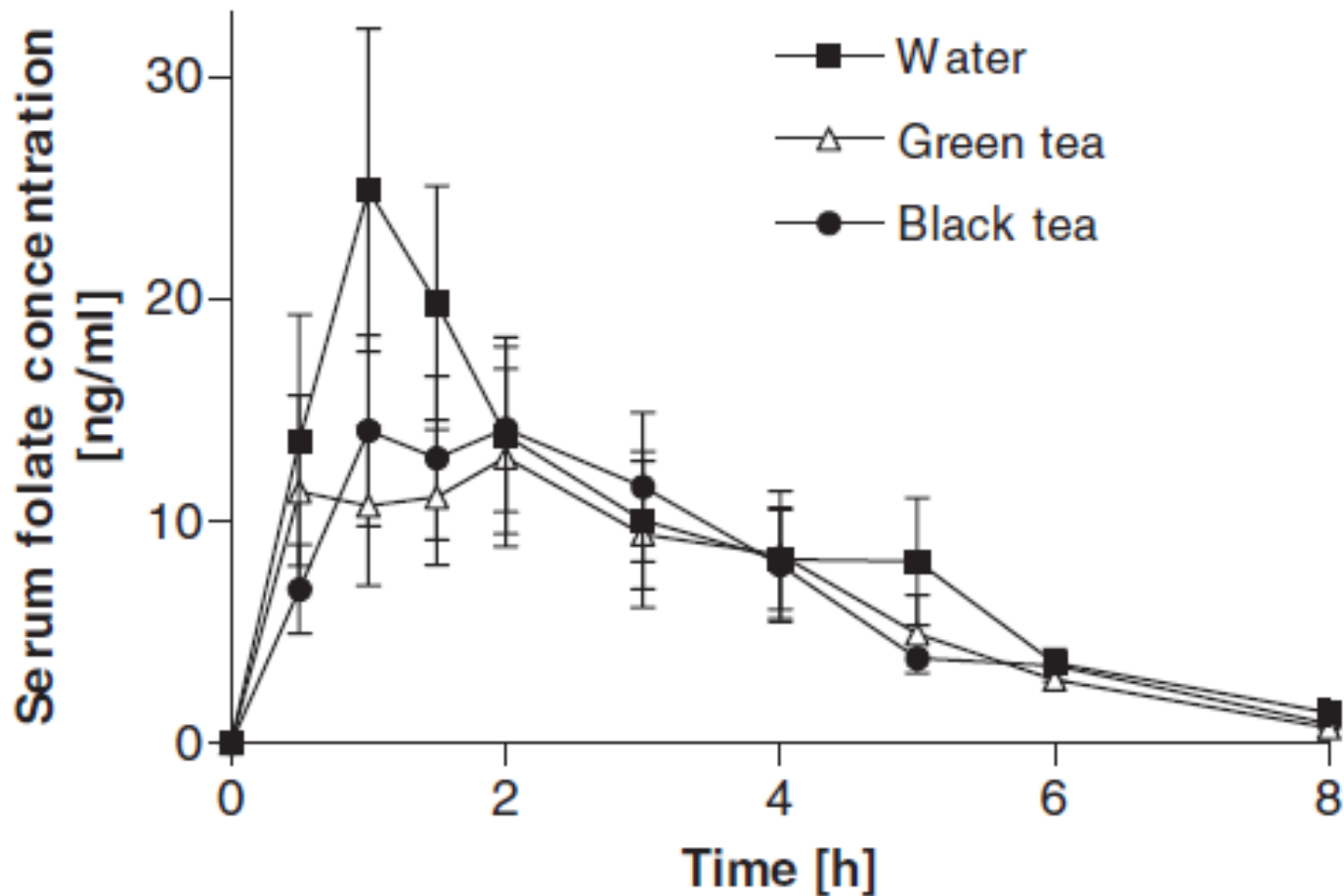
Farmaco o Condizione Clinica	Metformina
Micronutriente implicato	Acido folico
Tipo di effetto	
Fattori di rischio/ Popolazione a rischio	
RDA adulti (dose giornaliera consigliata ovvero fabbisogno minimo giornaliero)	M: 0,4mcg/die F : 0,4mcg/die
Schema integrazione proposto	1-5 mg/die fino a normalizzazione livelli sierici

Interazioni Farmaci-Micronutrienti

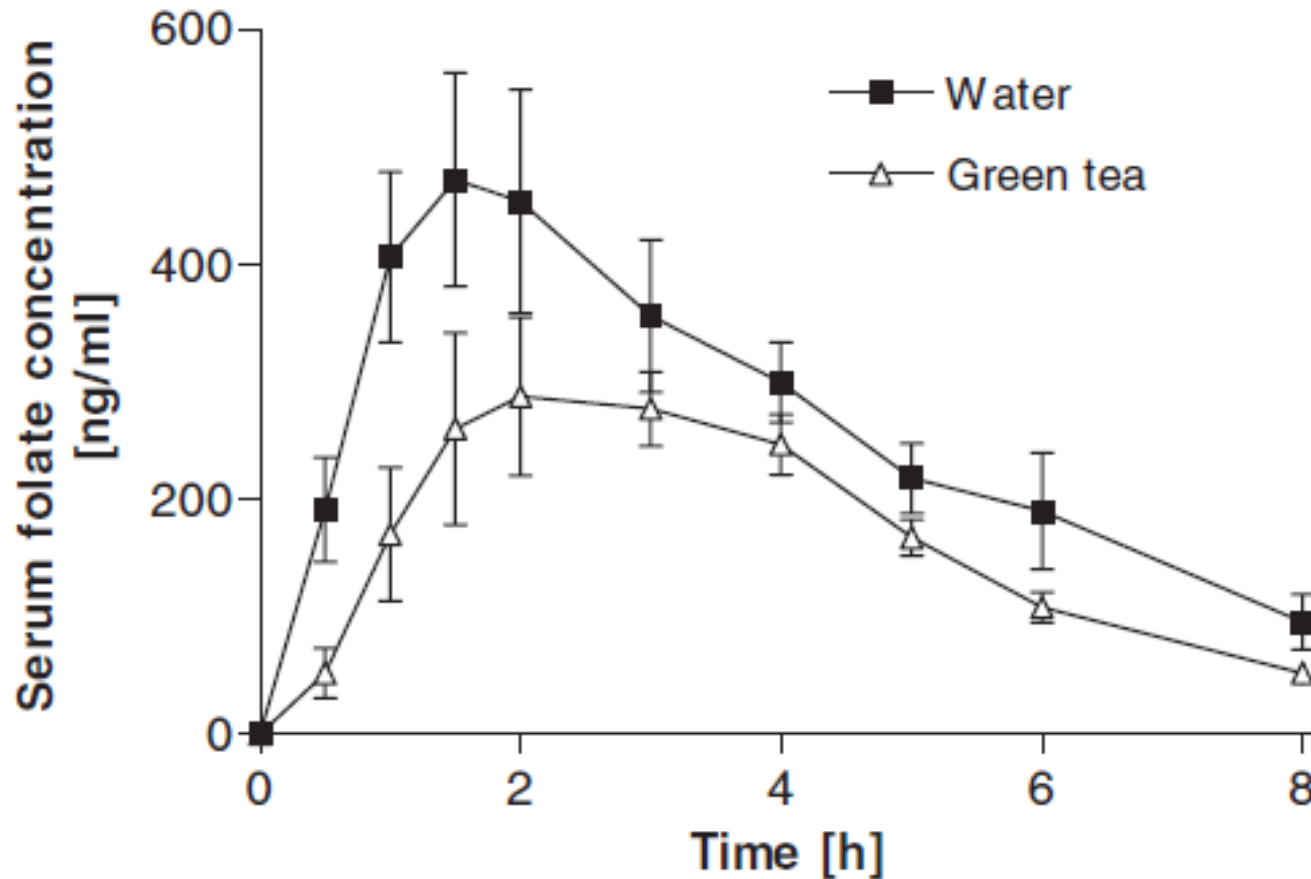
Acido Folico

Farmaco	Interazione
Pancrelipasi	Inibisce l'assorbimento GI
Pirimetamina	Antagonismo farmacodinamico reciproco
Acetilsalicilico	Riduce l'assorbimento GI per via orale
Diuretici	Aumentano la clearance renale
Estrogeni	Diminuiscono la biodisponibilità per interazione sul metabolismo
Metotrexate	Antagonismo farmacodinamico
Fenitoina	Aumenta il metabolismo dell'acido folico
Colestipolo	Riduce l'assorbimento GI

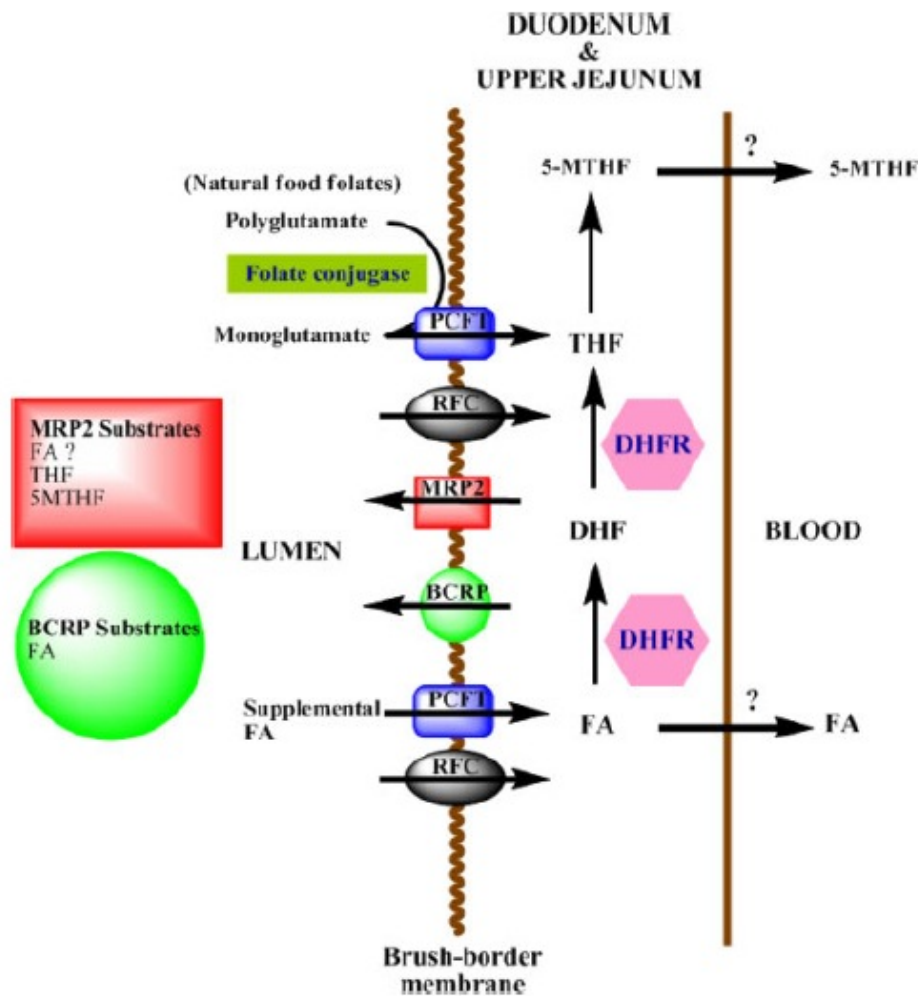
Influenza del thè verde e del thè nero sulla farmacocinetica dell'acido folico in volontari sani: concentrazioni sieriche di folato (media \pm SEM) dopo 0,4mg di acido folico in compresse



Influenza del thè verde e del thè nero sulla farmacocinetica dell'acido folico in volontari sani: concentrazioni sieriche di folato (media \pm SEM) dopo 5 mg di acido folico in compresse



Rappresentazione schematica dell'assorbimento e metabolismo intestinale di folati e delle principali proteine di trasporto implicate



Effetti su micronutrienti di alcuni farmaci di ampio uso e possibile schema di integrazione

(D. Samaras et al. Nutrition 29: 605-610, 2013)

Farmaco o Condizione Clinica	Acido Acetilsalicilico
Micronutriente implicato	Vitamina C
Tipo di effetto	↓ Assorbimento ↓ disponibilità cellulare
Fattori di rischio/ Popolazione a rischio	
RDA adulti (dose giornaliera consigliata ovvero fabbisogno minimo giornaliero)	M: 90mg/die F : 75mg/die
Schema integrazione proposto	500 mg/die

Effetti su micronutrienti di alcuni farmaci di ampio uso e possibile schema di integrazione

(D. Samaras et al. Nutrition 29: 605-610, 2013)

Farmaco o Condizione Clinica	Inibitori di Pompa Protonica (IPP)
Micronutriente implicato	Vitamina C
Tipo di effetto	↓ Assorbimento
Fattori di rischio/ Popolazione a rischio	Infezione da HP, gastrite atrofica, Ipocloridria da ogni causa
RDA adulti (dose giornaliera consigliata ovvero fabbisogno minimo giornaliero)	M: 90mg/die F : 75mg/die
Schema integrazione proposto	500 mg/die

Interazioni Farmaci-Micronutrienti

Vitamina C

Farmaco	Interazione
Deferoxamina	Vit C aumenta la disponibilità di ferro per chelazione con deferoxamina
Penicilline	Riduzione reciproca della clearance renale
Probenecid	Aumento livelli ed effetto del probenecid per competizione nella clearance tubulare
Micofenolato	Aumento livelli ed effetto del micofenolato per competizione nella clearance tubulare
Acetilsalicilico e sost. acide	Aumento reciproco dei livelli per competizione nella clearance tubulare
Rame	Possibile riduzione assorbimento GI di rame
Estrogeni	Aumentano l'eliminazione di acido ascorbico

Interazioni Farmaci-Micronutrienti

Vitamin A

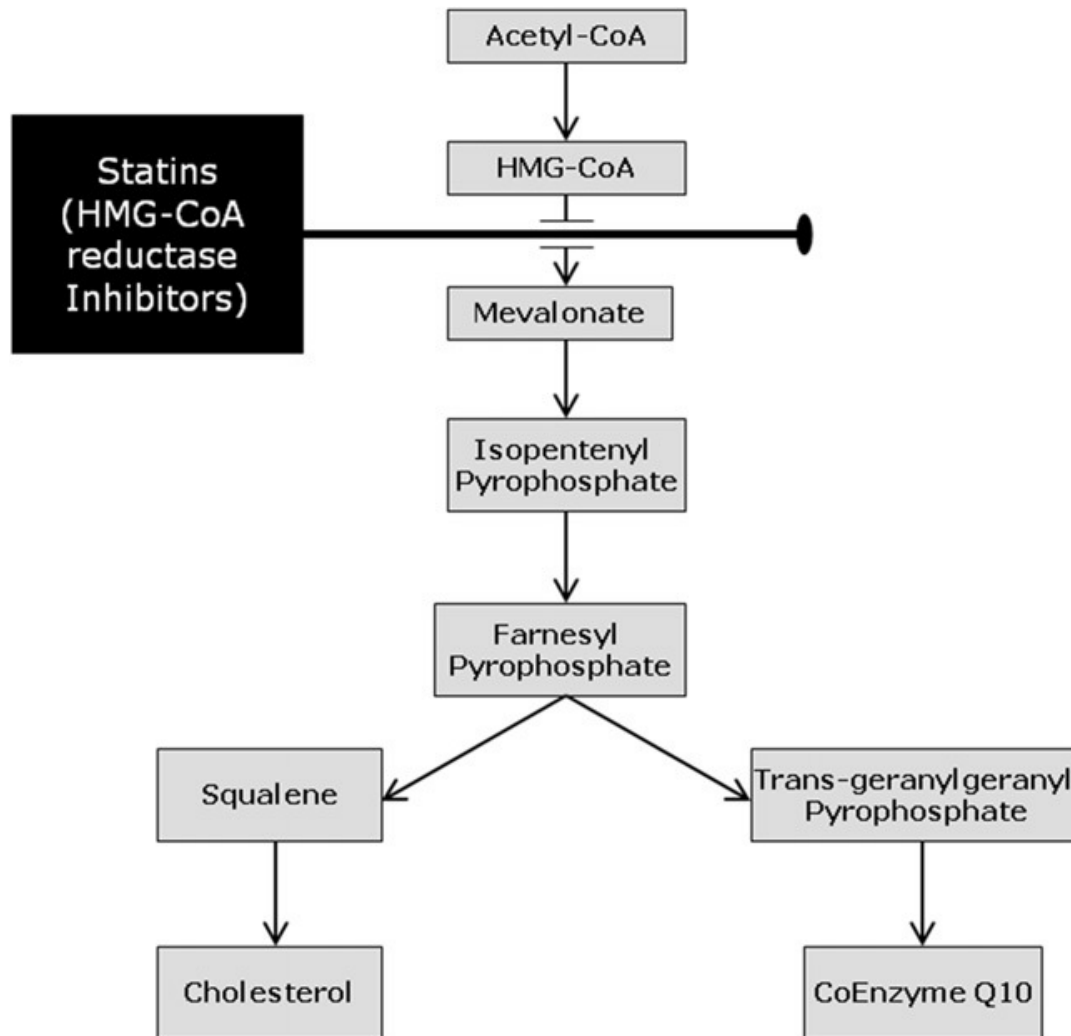
Farmaco	Interazione
Alitretinoina	Aumenta la tossicità per sinergismo farmacodinamico con retinoidi
Beta-carotene	Sinergismo farmacodinamico reciproco. Rischio di ipervitaminosi A
Colestiramina	Riduce l'assorbimento GI
Cisplatino e altri chemio	Sinergismo farmacodinamico: aumenta efficacia e diminuisce la tossicità di chemioterapici antitumorali
Orlistat	Diminuisce l'assorbimento GI per via orale
Olio minerale	Diminuisce l'assorbimento GI per via orale
Neomicina os	Diminuisce l'assorbimento GI per via orale

Effetti su micronutrienti di alcuni farmaci di ampio uso e possibile schema di integrazione

(D. Samaras et al. Nutrition 29: 605-610, 2013)

Farmaco o Condizione Clinica	Statine Miopatia da statine
Micronutriente implicato	CoQ10
Tipo di effetto	↓ Disponibilità cellulare ↓ Produzione endogena
Fattori di rischio/ Popolazione a rischio	Età >70 aa, attività sportiva intensa
RDA adulti (dose giornaliera consigliata ovvero fabbisogno minimo giornaliero)	M: 30mg/die F : 30mcg/die
Schema integrazione proposto	100-200 mg/die

Effetto delle statine sulla inibizione delle sintesi endogena di colesterolo e di coenzima Q10



Effetti su micronutrienti di alcuni farmaci di ampio uso e possibile schema di integrazione

(D. Samaras et al. Nutrition 29: 605-610, 2013)

Farmaco o Condizione Clinica	Statine Miopatia da statine
Micronutriente implicato	Vitamina D
Tipo di effetto	
Fattori di rischio/ Popolazione a rischio	
RDA adulti (dose giornaliera consigliata ovvero fabbisogno minimo giornaliero)	M e F <70 aa: 600 UI/die M e F >70 aa: 800 UI/die
Schema integrazione proposto	1500-2000 UI/die

Interazioni Farmaci-Micronutrienti

Vitamina D

Farmaco	Interazione
Alluminio idros	Possibile tossicità da aumentato accumulo di alluminio
Calcio (sali)	Effetti generalmente benefici: possibile ipercalcemia
Tiazidici	Possibile ipercalcemia
Colestiramina e altri	I sequestranti acidi biliari possono ridurre l'assorbimento di itaine liposolubil
Digossina	Aumento rischio di aritmie da ipercalcemia
Antiepilettici	Riducono gli effetti della vit D: necessaria integrazione o aggiustamento dosaggio
Orlistat	Diminuisce i livelli e gli effetti della vit D
Magnesio (Sali)	Aumento livelli di magnesio: evitare associazione

Interazioni Farmaci-Micronutrienti

Vitamina E

Farmaco	Interazione
Solfato ferroso	Diminuiti livelli per ridotto assorbimento GI
Ferro Complessi	Vit E aumenta la clearance epatica dei complessi polisaccaridi di Fe
Vortioxetina	Aumento reciproco dell' azione anticoagulante
Warfarin	Possibile sinergismo farmacodinamico
Antitrombina III	Possibile sinergismo farmacodinamico
Eparine	Possibile sinergismo farmacodinamico
Chemioterapici	Antiossidanti come vit E possono aumentare l' efficacia e ridurre la tossicità dei chemioterapici antitumorali
Orlistat	Può ridurre l' assorbimento GI di vitamina E

Effetti su micronutrienti di alcuni farmaci di ampio uso e possibile schema di integrazione

(D. Samaras et al. Nutrition 29: 605-610, 2013)

Farmaco o Condizione Clinica	Inibitori di Pompa Protonica (IPP)
Micronutriente implicato	Ferro
Tipo di effetto	↓ Assorbimento
Fattori di rischio/ Popolazione a rischio	Vegetariani, vegani, Anziani con problemi di masticazione, carenza di ferro, ipocloridria da ogni causa
RDA adulti (dose giornaliera consigliata ovvero fabbisogno minimo giornaliero)	M: 9mg/die F : 9mg/die
Schema integrazione proposto	Secondo la formula: peso [kg] x (Hb target – Hb misurata) [g/L] x 0,24 + 500mg

Interazioni Farmaci-Micronutrienti

Ferro (Solfato)

Farmaco	Interazione
Tetracicline	Ridotto assorbimento GI dell' antibiotico orale
Fluorochinoloni	Ridotto assorbimento GI dell' antibiotico orale
Micofenolato	Ridotto assorbimento GI del micofenolato
Eltrombopag	Ridotto assorbimento GI di eltrombopag
Dolutegravir	Ridotti livelli/efficacia per formazione legami cationici a livello GI
Anti-H2	Ridotti livelli/effetto per aumento pH gastrico
Inibitori pompa	Ridotti livelli/effetto per aumento pH gastrico
Ibandronato	Inibizione assorbimento GI di ibandronato
Levodopa	Inibizione assorbimento GI di levodopa
Levotiroxina	Inibizione assorbimento GI di levotiroxina

Effetti su micronutrienti di alcuni farmaci di ampio uso e possibile schema di integrazione

(D. Samaras et al. Nutrition 29: 605-610, 2013)

Farmaco o Condizione Clinica	ACE-Inibitori/ARB (sartani)
Micronutriente implicato	Zinco
Tipo di effetto	↓ Disponibilità cellulare ↑ Eliminazione renale
Fattori di rischio/ Popolazione a rischio	Età, ricovero in casa di cura, diabete, insufficienza cardiaca, uso di tiazidici
RDA adulti (dose giornaliera consigliata ovvero fabbisogno minimo giornaliero)	M: 11mg/die F : 8mg/die
Schema integrazione proposto	25 mg/die per 6 mesi

Pharmaco-nutrient interactions: a systematic review of zinc and antihypertensive therapy

(L. A. Braun, F. Rosenfeldt, Int J Clin Pract, 67: 717–725, 2013)

Background:

- E' noto che gli antipertensivi causano diversi disturbi all'omeostasi degli elettroliti.
- Meno noti sono i loro potenziali effetti sullo zinco.
- Obiettivo della rassegna è esplorare la potenzialità dei farmaci antipertensivi nel modificare l'equilibrio dello zinco.

Metodi:

- Rassegna dei data-base bibliografici elettronici.
- Selezione dei lavori in inglese che riportano misure dello zinco.

Pharmaco-nutrient interactions: a systematic review of zinc and antihypertensive therapy

(L. A. Braun, F. Rosenfeldt, Int J Clin Pract, 67: 717–725, 2013)

Resulti:

- Identificati 8 studi (5 con gruppi di controllo) che coinvolgevano l'uso di ACE-Inibitori, ARB (sartani), diuretici tiazidici o beta-bloccanti.
- Gli studi per valutare lo stato dello zinco misuravano l'escrezione urinaria, i livelli plasmatici o eritrocitari di zinco.
- Gli studi riportavano un incremento di perdita urinaria di zinco nei gruppi di pazienti trattati con
 - captopril (=> 50 mg/die),
 - enalapril (20 mg(die),
 - losartan (50 mg/die),
 - losartan (50 mg/die) + idroclorotiazide (12,5 mg/die),
 - captopril (75 mg/die) + furosemide (40 mg/die)
 - idroclorotiazide (25 mg/die).

Pharmaco-nutrient interactions: a systematic review of zinc and antihypertensive therapy

(L. A. Braun, F. Rosenfeldt, Int J Clin Pract, 67: 717–725, 2013)

Results:

- I livelli sierici di zinco diminuivano con
 - captopril (50–150 mg/die),
 - verapamil (240 mg/die),
 - atenolol (50–150 mg/die)
 - losartan (50 mg/die) + idroclorotiazide (12,5 mg/die)
- I livelli eritrocitari diminuivano con l'uso di
 - valsartan (80 mg/die)
 - captopril,
- Ma non con metoprololo (100 mg/die), atenololo (50–150 mg/die), verapamil (240 mg/die), doxazosina (4 mg/die) o amlodipine 10 mg/die).
- Principali limiti degli studi: piccoli campioni, non riportata la quantità di zinco assunta.

Pharmaco-nutrient interactions: a systematic review of zinc and antihypertensive therapy

(L. A. Braun, F. Rosenfeldt, Int J Clin Pract, 67: 717–725, 2013)

Messaggio da portare a casa per i clinici

- Le evidenze disponibili suggeriscono che i pazienti che usano ACE-inibitori, ARB e tiazidici a lungo termine possono essere a rischio di carenza di zinco.
- I clinici dovrebbero considerare la possibilità di carenza di zinco in pazienti che hanno una scarsa alimentazione, nei soggetti anziani e nei diabetici che usano questi farmaci antipertensivi a lungo termine.
- Nei casi sospetti è utile e senza rischi particolari provare a somministrare integratori a base di zinco e verificare se i sintomi migliorano.

Segni e sintomi della carenza di zinco

Organo o sistema	Segni e sintomi clinici
Sistema Nervoso Centrale	Modifiche comportamentali, anoressia, depressione, ageusia, iposmia, cecità notturna, disturbi epilettici, disfunzioni cognitive
Cute	Lesioni bollose, cheratolitiche, pustole, cute rugosa, perdita di capelli, peli facciali e del corpo, difficoltà a guarire le ferite
Apparato digerente	Diarrea, alterata digestione e assorbimento di nutrienti
Sviluppo corporeo	Ritardo accrescimento, perdita di peso
Apparato riproduttivo	Oligospermia, ipogonadismo e ridotta potenza, teratogenesi
Sistema immunitario	Infezioni ricorrenti, riduzione ipersensibilità cutanea ritardata

Interazioni Farmaci-Micronutrienti

Rame

Farmaco	Interazione
Penicillamina	Ridotto effetto di penicillamina per antagonismo farmacodinamico
Vitamina C	Ridotto assorbimento GI di rame

Conclusioni

- La carenza di vitamine e oligoelementi, essenziali per l'organismo, è riscontrabile nella popolazione generale.
- La carenza è dovuta per lo più ad una dieta inadeguata, ma talvolta dipende dall'interazione con un farmaco.
- Sulle possibili interazioni farmaci-micronutrienti esiste ancora una scarsa attenzione dei clinici dovuta anche alla mancanza di una adeguata letteratura scientifica.
- La deplezione di micronutrienti indotta da farmaci talvolta genera sintomi che possono diminuire la compliance.
- La carenza di micronutrienti può essere corretta con una adeguata integrazione e, talvolta, anche solo con un dieta modificata.