4^ Edizione

CORSO DI 2° LIVELLO
PER L'ORGANIZZAZIONE E LA GESTIONE
DI UN AMBULATORIO DEGLI STILI DI VITA

14 • 15
Maggio 2016
Frascati (RM)

Interazione farmaci – nutrienti
Inquadramento generale

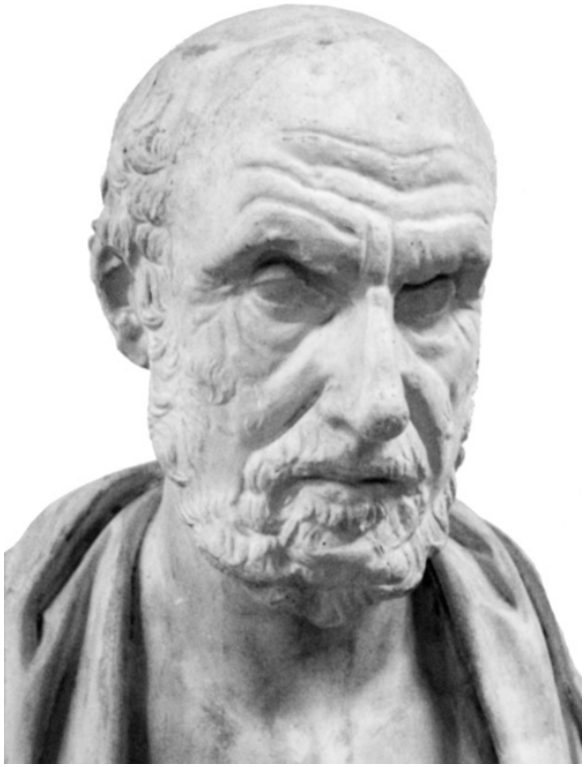
Amedeo Schipani

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

Alimenti e farmaci

I primi farmaci utilizzati dall'uomo erano alimenti.

Aforisma di Ippocrate:
"Lasciate che il cibo sia la vostra medicina e la vostra medicina sia il cibo".



Ippocrate, 460-370 a.c

Alimenti e farmaci

Nel tempo diversificazione dei ruoli:

- alimenti -> energia per il nutrimento
- farmaci -> problemi di salute

Attualmente il ruolo degli alimenti è di nuovo cambiato:

- cibo non più solo fornitore di energia
- anche fornitore di benefici fisiologici per mantenere una buona salute e praticare un proficuo stile di vita.

Alimenti e farmaci

I cosiddetti "**alimenti funzionali**" sono alimenti in grado di influire positivamente su una o più funzioni fisiologiche, contribuendo

- a preservare o migliorare lo stato di salute e di benessere
- a ridurre il rischio di insorgenza di malattie (m. cardiovascolari, obesità, diabete mellito, cancro).

Alimenti e farmaci

- Combinazioni di alimenti e farmaci svolgono un ruolo importante nella prevenzione e nel trattamento di molte malattie, tra cui un certo numero di patologie croniche (diabete, ipertensione, obesità, tumori).

- Molto spesso il cibo viene associato ai farmaci per aumentare i benefici dei farmaci, con effetto additivo e/o sinergico.

Alimenti e farmaci

Alimenti funzionali, prodotti erboristici, spezie, integratori alimentari

- sono in maniera crescente utilizzati come farmaci
- **spesso lo sono in maniera autonoma**
- **sono ritenuti non pericolosi** (convinzione assolutamente errata).

Alimenti e farmaci

- **Il cibo** è una complessa miscela di sostanze chimiche, i nutrienti, che sono essenziali per le normali funzioni fisiologiche del corpo umano e per mantenerlo in buone condizioni di salute.

- **I farmaci** sono composti chimici che utilizziamo per prevenire e/o trattare gli stati di malattia.

- Quando sono presenti contemporaneamente nel corpo umano, questi due tipi di composti chimici possono interagire tra di loro.

Interazioni tra farmaci e nutrienti

L'utilizzo contemporaneo di farmaci e nutrienti può dar luogo a

- interazioni farmaci-nutrienti
- interazioni nutrienti-farmaci

Interazioni farmaci-nutrienti

I farmaci possono interagire con i nutrienti provocando

- alterazione della farmacocinetica o della farmacodinamica di uno o più nutrienti
- compromissione dello stato di nutrizione

Interazioni nutrienti-farmaci

L'interazione nutriente-farmaco può avere come risultato

- la riduzione della biodisponibilità e quindi dell'efficacia clinica del farmaco, con possibile fallimento terapeutico
- l'aumento della biodisponibilità del farmaco, con aumento del rischio di reazioni avverse, anche gravi

Se ciò si verifica, se cioè viene **modificata la risposta terapeutica**, l'**interazione** viene considerata **clinicamente significativa**.

Soggetti a rischio

Sono più a rischio di interazioni

- soggetti anziani, donne, bambini
- soggetti con patologie croniche, con polipatologia, in politerapia, defedati, immunocompromessi

Meccanismi delle interazioni

Le interazioni possono essere di tipo

- farmacocinetico (interferenza con l'assorbimento, la biodisponibilità o il metabolismo dei farmaci o dei nutrienti)
- farmacodinamico (a livello di organi bersaglio e siti di azione con meccanismi di azione diversi, sinergici o antagonisti)

Interazioni farmacocinetiche
- Metabolismo -

- Il metabolismo di un farmaco, di un nutriente, o comunque di uno xenobiotico è l'insieme delle trasformazioni chimiche che la molecola subisce all'interno dell'organismo, principalmente ad opera di enzimi.

- Nel metabolismo distinguiamo tre fasi:
  1) dell'ossidazione, o riduzione o idrolisi
  2) della coniugazione con gruppi funzionali
  3) dell'eliminazione attraverso le urine o le feci

Interazioni farmacocinetiche
- Metabolismo -

- Nella fase I è di importanza fondamentale il sistema del citocromo P450 con i suoi isoenzimi, i substrati, gli inibitori e gli induttori.
- Nella fase III, ma anche prima della fase I, sono importanti i Drug Transporters, una superfamiglia di enzimi con funzioni di afflusso e di efflusso. Anche i drug transporters sono soggetti ad inibitori e ad induttori.

Interazioni tra farmaci e stato di nutrizione

Farmaci che provocano aumento dell'appetito

- Carbamazepina
- Acido valproico
- Clordiazepossido
- Benzodiazepine (Diazepam)
- Clorpromazina
- Amitriptilina
- Clomipramina
- Fenelzina
- Cortisonici (Prednisone)
- Medrossiprogesterone
- Clozapina
- Olanzapina
- Risperidone
- Duloxetina
- SSRI (tranne Fluoxetina)
- Antiistaminici
- Ciproeptadina
- Insulina
- Sulfaniluree

Interazioni tra farmaci e stato di nutrizione

Farmaci che provocano riduzione dell'appetito

- Anfetamine
- Sibutramina
- Orlistat
- Liraglutide
- Digossina
- Levodopa
- Litio
- Topiramato
- Lamotrigina
- Metformina
- Amantadina
- Fluoxetina
- Penicilline
- Etanolo
- Nicotina

Interazioni tra farmaci e stato di nutrizione

Farmaci che provocano alterazioni del gusto

Drug Category	*Drug*
Amebicide and anthelmintic	Metronidazole, niridazole
Anesthetic (local)	Benzocaine, procaine HCl, lidocaine
Anticholinergic and antispasmodic	Dicyclomine, glycopyrrolate, hyoscyamine
Anticoagulant	Phenindione
Antihistamine	Chlorpheniramine maleate
Antilipidemic	Cholestyramine, clofibrate
Antimicrobial	Amphotericin B, ampicillin, bleomycin, cefamandole, ethambutol HCl, ethionamide, griseofulvin, lincomycin, metronidazole, sulfasalazine, tetracyclines
Antiproliferative and immunosuppressive	Azathioprine, bleomycin, carboplatin, carmustine, cisplatin, doxorubicin, 5-fluorouracil, interferon gamma (INF-γ), methotrexate, vincristine
Antirheumatic, analgesic, antipyretic, anti-inflammatory	Allopurinol, auranofin, colchicine, dexamethasone, flunisolide, gold, hydrocortisone, levamisole, d-penicillamine, phenylbutazone, salicylates
Antithyroid	Carbimazole, iodide, methimazole, methylthiouracil, propylthiouracil, thiouracil
Dental hygiene agent	Sodium lauryl sulfate, chlorhexidine gluconate mouthrinses
Dermatologic agent	Isotretinoin
Diuretic and antihypertensive	Acetazolamide, amiloride and its analogues, captopril, diazoxide, diltiazem, enalapril, ethacrynic acid, hydrochlorothiazide, nifedipine
Hypoglycemic	Glipizide, phenformin and derivatives
Muscle relaxant and drugs for treatment of Parkinson disease	Baclofen, chlormezanone, levodopa
Psychopharmacologic and antiepileptics	Carbamazepine, flurazepam HCl, lithium carbonate, phenytoin, trifluoperazine
Sympathomimetic	Amphetamines, amrinone
Vasodilator	Dipyridamole, nitroglycerin patch, oxyfedrine
Other	EDTA, etidronate, germine monoacetate, idoxuridine, iron dextran complex, vitamin D

Interazioni tra farmaci e stato di nutrizione

Farmaci che provocano alterazioni dell'olfatto

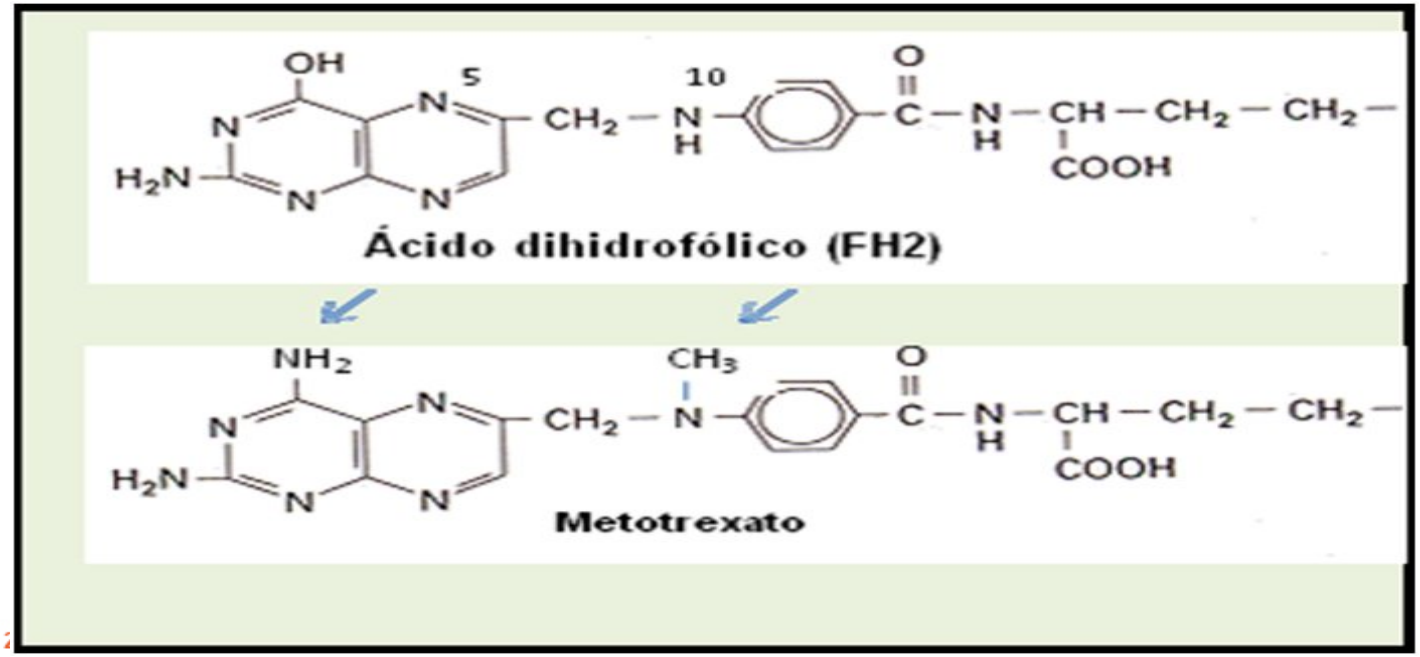
Drug Category	*Drug*
Anesthetic (local)	Benzocaine, procaine HCl (Novocain), lidocaine
Antiarrhythmic	Propafenone HCl, tocainide HCl
Anticoagulant	Phenindione
Antihistamine	Chlorpheniramine maleate
Antilipidemic and cholesterol-reducing agents	Cholestyramine, clofibrate, lovastatin
Antimicrobials	Amphotericin B, ampicillin, bleomycin, cefamandole, ciprofloxacin HCl, doxycycline, ethambutol HCl, griseofulvin, lincomycin, lomefloxacin HCl, metronidazole, niridazole, ofloxacin, pentamidine, rifabutin, silver nitrate, sulfasalazine, tetracyclines, terbinafine HCl
Antiproliferative and immunosuppressive	Azathioprine, bleomycin, carmustine, doxorubicin, 5-fluorouracil, methotrexate, vincristine sulfate
Antirheumatic, analgesic, antipyretic, anti-inflammatory	Allopurinol, auranofin, colchicine, dexamethasone, flunisolide, gold, hydrocortisone, levamisole, D-penicillamine, phenylbutazone, salicylates, 5-thiopyridoxine
Antithyroids	Carbimazole, methimazole, methylthiouracil, propylthiouracil, thiouracil
Dental hygiene agents	Sodium lauryl sulfate, chlorhexidine digluconate mouthrinses
Diuretic and antihypertensive	Acetazolamide, amiloride and its analogues, amilodipine besylate, captopril, diazoxide, diltiazem, enalapril, ethacrynic acid, felodipine, lisinopril, losartan potassium, nifedipine, propranolol, spironolactone
Hypoglycemic	Glipizide, phenformin and derivatives
Muscle relaxant and drugs for treatment of Parkinson disease	Baclofen, chlormezanone, levodopa, pergolide mesylate, selegiline HCl
Psychopharmacologic and antiepileptic	Carbamazepine, lithium carbonate, phenytoin, psilocybin, triazolam, trifluoperazine
Sympathomimetic	Amphetamines, amrinone
Vasodilator	Bamifyline HCl, dipyridamole, nitroglycerin patch, oxyfedrine

Interazioni farmaci-nutrienti

Alcuni farmaci possono ridurre l'assorbimento di vitamine e/o di minerali

- Fenitoina, methotrexate, trimetoprim riducono l'assorbimento dei folati, con conseguente rischio di anemia megaloblastica

Struttura chimica di acido folico e methotrexate



Interazioni farmaci-nutrienti

- L'isoniazide provoca un deficit di vitamina B6, con possibile insorgenza di neuropatia periferica, soprattutto negli acetilatori lenti

- I diuretici provocano deplezione di sodio, potassio e acqua → rischio di ipovolemia e ipopotassiemia

- La colestiramina (sequestrante degli acidi biliari) riduce l'assorbimento intestinale dei grassi e delle vitamine liposolubili A, D, E e K

- Purganti antrachinonici (senna, rabarbaro, aloe, cascara, frangola) aumentano la peristalsi dell'intestino crasso e irritano la mucosa, provocando perdita di acqua, minerali (potassio, sodio, magnesio, zinco) e proteine

Interazioni farmaci-nutrienti

- PPIs -

I farmaci inibitori di pompa protonica (**PPIs**) usati cronicamente possono ridurre l'assorbimento intestinale di: (*)

- Vit. B12 (con aumento del rischio di neuropatie, disturbi della deambulazione con rischio di cadute, depressione, deterioramento cognitivo)
- Calcio (con ridotta densità ossea ed aumento del rischio di fratture)
- Ferro e Magnesio, con rischio di anemia sideropenica e ipomagnesiemia

(*) *Tetsuhide I., Curr Gastroenterol Rep. 2010; 12(6): 448-457*

Interazioni farmaci-nutrienti

PPIs e ipomagnesiemia

- Il 3.2.2011 la FDA ha comunicato con un Safety announcement che i PPIs, assunti per lunghi periodi (> 1 anno) possono provocare ipomagnesiemia
- L'ipomagnesiemia può provocare spasmi muscolari (fino alla tetania), aritmie e convulsioni
- Questi sintomi non si verificano sempre. Il trattamento comporta la supplementazione di magnesio e, in un quarto dei casi, la sospensione del PPI

Interazioni farmaci-nutrienti

PPIs e alterazioni del microbiota intestinale

- La riduzione progressiva dell'acidità gastrica porta ad alterazioni qualitative e quantitative del microbiota intestinale
- Una recente metanalisi di 23 studi con un totale di 300 mila pazienti ha dimostrato il 65% di aumento della incidenza di diarrea da Clostridium difficile nei pazienti in terapia cronica con PPI (*)

(*) *Janarthanan S. Am J Gastroenterol. 2012; 107(7): 1001-10*

Interazioni farmaci-nutrienti

PPIs e alterazioni del microbiota intestinale

- SIBO (acronimo di Small Intestinal Bacterial Overgrowth). È stato dimostrato in uno studio recente che essa colpisce in media il 50% dei pazienti che assumono PPI a dosaggio pieno per 1 anno (*)
- SIFO (acronimo di Small Intestinal Fungal Overgrowth). Anche questa sindrome è più frequente nei soggetti in terapia cronica con PPI (**)

(*) *Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8(6): 504-8*

(**) *Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37(11): 1103–1111*

Interazioni farmaci-nutrienti

PPIs e polmoniti nosocomiali

- La riduzione dell'acidità gastrica porta ad aumentata crescita di batteri nello stomaco con possibile trasferimento di questi nei polmoni tramite aspirazione.
- Uno studio prospettico ha dimostrato un aumento di polmoniti in pazienti ricoverati che assumevano PPIs del 30% rispetto a pazienti ricoverati non in trattamento con PPIs. (*)

(*) Herzig S, et al. *Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia.* JAMA 2009;301:2120-8

Interazioni farmaci-nutrienti

PPIs e insufficienza renale cronica

Due grandi studi di coorte pubblicati su JAMA Internal Medicine in febbraio 2016 hanno dimostrato un aumento di incidenza di insufficienza renale cronica in pazienti che assumono per lungo tempo PPIs (*) (**)

(*) Lazarus B. *Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease* . JAMA Intern Med. 2016 Feb 1;176(2):238-46

(**) Schoenfeld AJ. *Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors.* JAMA Intern Med. 2016 Feb 1;176(2):172-4

Interazioni nutrienti-farmaci
- rapporto con i pasti -

Domande frequenti:

- A stomaco pieno o a stomaco vuoto?

oppure

- Prima o dopo i pasti o lontano dai pasti?

La risposta non è quasi mai facile e immediata e non sempre ci sono indicazioni sulla scheda tecnica dei farmaci

Interazioni nutrienti-farmaci
- rapporto con i pasti -

- I cibi solidi, caldi, ricchi di grassi rallentano lo svuotamento gastrico
- I cibi liquidi, freddi, poveri di grassi lo accelerano
- Ciò può portare ad una riduzione o ad un aumento della velocità di assorbimento di un farmaco (generalmente senza che venga modificata la quantità totale di farmaco assorbita)

Interazioni nutrienti-farmaci
- rapporto con i pasti -

Se desideriamo un effetto rapido del farmaco (per esempio l'effetto anti-dolorifico del paracetamolo o di un fans) dobbiamo somministrarlo a stomaco vuoto, in modo che l'assorbimento a livello intestinale avvenga più velocemente

Interazioni nutrienti-farmaci
- rapporto con i pasti -

Motivi a favore dell'assunzione ai pasti

- Nei pazienti ricoverati può essere comodo per il personale infermieristico somministrare i farmaci al momento dei pasti
- Nei pazienti a domicilio l'assunzione in concomitanza con i pasti può migliorare l'aderenza alla terapia
- Alcuni farmaci sono irritanti per il tratto gastroenterico

Tuttavia, l'assunzione ai pasti può modificare l'assorbimento e/o l'efficacia di un farmaco, rispetto all'assunzione con acqua a digiuno

Interazioni nutrienti-farmaci
- rapporto con i pasti -

Alcuni nutrienti legandosi ai farmaci ne riducono la quantità totale assorbita:

- le tetracicline e la tiroxina vengono chelate dal calcio dei latticini, ma anche dal magnesio e dall'alluminio
- il ferro degli alimenti si lega ai chinolonici, riducendone significativamente la biodisponibilità orale

Interazioni nutrienti-farmaci
- rapporto con i pasti -

Farmaci da assumere a stomaco vuoto

Levotiroxina
Bifosfonati
Warfarin
Inib. di Pompa Protonica
Digossina
Teofillina
Diltiazem
Furosemide
Zafirlukast
Zolpidem
Statine (salvo lovastatina)
Indinavir

Tetracicline
Chinolonici
Ampicillina
Azitromicina
Metronidazolo
Captopril
Felodipina
Lercanidipina
Metotrexate
Repaglinide
Glimepiride

Interazioni nutrienti-farmaci
- rapporto con i pasti -

Farmaci da assumere a stomaco pieno

Amoxicillina/clavulan.
Metformina
Lovastatina
Fenofibrato
Metoprololo
Carvedilolo
Carbamazepina
Prednisone
Metilprednisolone
Nitrofurantoina
Tamsulosina
Allopurinolo

Celecoxib
Diclofenac
Ibuprofene
Meloxicam
Naproxene
Aspirina
Acido valproico
Trazodone
Venlafaxina
Cloruro di potassio
Amiodarone
Itraconazolo

Interazioni nutrienti-farmaci
- rapporto con i pasti -

Farmaci indifferenti rispetto al cibo

Claritromicina
Ramipril
Enalapril
Lisinopril
Benazepril
Perindopril
Amlodipina
Barnidipina
Nebivololo
Sartani (tutti)

Interazioni tra nutrienti

- L'assorbimento del ferro è molto ridotto dalla presenza di fitati nella dieta.
- I fitati sono componenti naturali di vegetali e cereali che legano il ferro nel tratto gastroenterico formando composti insolubili e non assorbibili.
- Anche lo zinco viene chelato dai fitati.

Interazioni tra nutrienti

Acido fitico negli alimenti (mg/100 g)

Crusca frumento	2300-4300	Fagiolini	750-850
Frumento, farina integrale	620-1350	Lenticchie	400-700
Frumento, farina bianca	100-140	Lenticchie cotte	130-160
Grano duro	450-720	Piselli	500-1200
Avena, farina integrale	650-1100	Piselli cotti	~150
Soja, farina integrale	650-1470	Fave	1600-1800
Sorgo, farina integrale	570-1300	Girasole, semi	3000-4000
Orzo, seme	970-1150	Noci	750-1800
Mais, seme	800-990	Arachide	700-800
Riso, seme	350-900	Noce cocco	250-300
Colza, farina	2200-5000	Mandorle	800-1300
Pane integrale	370-560	Nocciole	550-650
Pane bianco	45-60	Castagne	40-50
Grissini integrali	500-600	Fichi	15-25
Fette biscottate integrali	210-240	Cacao, seme	300-350
Crackers integrali	360-580	Cioccolato	150-250
Fagiolo di Lima	900-1000	Tofu	2000-3000

G. Cerutti. Residui, additivi e contaminanti degli alimenti - II edizione, 2006, pag. 74. Ed. Tecniche Nuove

Interazioni tra nutrienti

L'acido ascorbico (vit. C)

- inibisce la chelazione del ferro da parte dei fitati
- riduce il ferro trivalente a ferro bivalente, rendendolo disponibile per l'assorbimento

Interazioni tra nutrienti
- sindrome coprinica -

E' provocata dal consumo di alcuni funghi (soprattutto il Coprinus atramentarius, ma anche altri, in maniera più sporadica) da 24 ore prima a 3 ore dopo l'ingestione di alcool. La sindrome compare 15-30 min. dopo il consumo del fungo. E' una sindrome caratterizzata da vasodilatazione con rash cutaneo, tachicardia, vertigini, ipotensione, vomito. Il fungo contiene una tossina (*coprina*) che blocca la trasformazione dell'acetaldeide (meta= bolita dell'alcool) in acetato ad opera dell'aldeide-deidrogenasi. L'acetaldeide provoca il quadro clinico, che dura circa due ore. E' la stessa cosa che avveniva quando gli alcolisti assumevano il *disulfiram* (Antabuse).

Interazioni nutrienti-farmaci

- I nutrienti che più spesso danno origine ad interazioni con i farmaci sono soprattutto i composti fitochimici noti come polifenoli (soprattutto i flavonoidi), carotenoidi e glicosinolati.
- Questi sono contenuti nei vegetali (verdura e frutta), nei fitofarmaci, nelle spezie, nelle erbe aromatiche, nei prodotti erboristici in genere.

Interazioni nutrienti-farmaci

- Nonostante la carenza di informazioni sufficienti sulla sicurezza dei prodotti vegetali, il loro utilizzo come medicine alternative e/o complementari è diffuso in tutto il mondo.

- Le maggiori evidenze di potenziali interazioni nutrienti-farmaci provengono da studi in vitro o su animali, ma alcune interazioni sono già ben accertate attraverso un certo numero di studi in vivo su esseri umani e reports ben documentati di casi clinici.

Interazioni nutrienti-farmaci

Le interazioni nutrienti-farmaci potrebbero essere anche più diffuse e più frequenti delle interazioni tra farmaci, poiché:

- Il consumo di alimenti vegetali è sempre più diffuso, anche per motivi dietetici, o etici
- L'utilizzo delle erbe a scopo terapeutico è molto più diffuso dei farmaci
- Nei farmaci sono contenute singole molecole, mentre le piante contengono ognuna miscele di principi farmacologicamente attivi

Meccanismi delle interazioni nutrienti-farmaci

Sono stati ben identificati vari meccanismi di interazione farmacocinetica:

- alterazione delle funzioni gastriche e intestinali con conseguente effetto sull'assorbimento dei farmaci
- inibizione o induzione di enzimi del metabolismo e di proteine di trasporto
- alterazione dell'escrezione renale dei farmaci e dei loro metaboliti

Sono note anche interazioni di tipo farmacodinamico, che possono essere di tipo sinergico (agonistico) o antagonistico.

Meccanismi delle interazioni nutrienti-farmaci

- Uno dei meccanismi più diffusi alla base delle interazioni è l'inibizione degli isoenzimi del citocromo P450.
- Tra questi, gli isoenzimi più spesso inibiti sono il CYP3A4, che si trova nel fegato e nell'epitelio intestinale, e il CYP2C9, presente nel fegato.
- L'inibizione di questi enzimi può far aumentare la concentrazione ematica dei farmaci che sono loro substrati.

Meccanismi delle interazioni nutrienti-farmaci

Farmaci substrati del CYP3A4:

- calcioantagonisti, midazolam, ciclosporina, simvastatina, atorvastatina, eritromicina, ecc.

Farmaci substrati del CYP2C9:

- warfarin, fluoxetina, diclofenac, glibenclamide, losartan, ecc.

Meccanismi delle interazioni nutrienti-farmaci

In uno studio che ha valutato gli effetti di 55 spezie su questi isoenzimi (*), le spezie con maggiore potenza inibitoria su queste due isoforme sono risultate le seguenti:

- **macis, noce moscata, cannella, pepe nero e bianco, zenzero**.

In caso di utilizzo contemporaneo di queste spezie con i farmaci substrati dei suddetti CYPs, la concentrazione plasmatica dei farmaci potrebbe aumentare, con effetti non necessariamente negativi, ma comunque da tenere in considerazione.

(*) *Kimura Y. Biol Pharm Bull 2010; 33(12): 1977-1982*

Meccanismi delle interazioni nutrienti-farmaci

- Un altro meccanismo si basa sull'inibizione delle proteine di trasporto (i drug transporters), appartenenti alle classi ABC e SLC. (*)
- Le proteine ABC sono trasportatori di efflusso, mentre le proteine SLC possono essere sia di efflusso che di afflusso.
- Tra i trasportatori ABC la più nota e più studiata è la P-glicoproteina

(*) *Li Y. Curr Drug Metab. 2012 Jun 1;13(5):624-39.*

Meccanismi delle interazioni nutrienti-farmaci

- La **piperina** (contenuta nel pepe nero) inibisce sia la P-glicoproteina che il CYP3A4 (*).
- Entrambe queste proteine sono presenti nell'epitelio intestinale e negli epatociti e contribuiscono notevolmente alla eliminazione di primo passaggio di molti farmaci.
- La piperina introdotta con l'alimentazione può modificare la concentrazione dei farmaci substrati della P-glicoproteina e del CYP3A4 negli uomini.

(*) *Bhardwaj RK. J Pharmacol Exp Ther. 2002 Aug; 302(2): 645-50.*

Meccanismi delle interazioni nutrienti-farmaci

- Un altro trasportatore con funzione di pompa di efflusso è l'ABCG2/BCRP1.
- Questa proteina ha un ruolo importante nello sviluppo della resistenza alla chemioterapia anticancro.
- La **curcumina**, contenuta nel rizoma della *Curcuma longa*, inibisce l'attività del trasportatore ABCG2/BCRP1. (*)
- Questa azione è alla base dell'attività anti-cancerosa della curcuma.

(*) *Shukla S. Pharm Res. 2009 Feb;26(2):480-7.*

Interazioni nutrienti-farmaci

- L'**aglio** (*Allium sativum*) riduce l'aggregazione piastrinica.
- Il **biancospino** (*Crataegus oxiacantha*) può potenziare la tossicità della digitale e l'effetto ipotensivo degli anti-ipertensivi.
- Il **ginseng siberiano** (*Eleutherococcus senticosus*) riduce la concentrazione ematica di digossina.
- L'**iperico** (*Hypericum perforatum*), noto anche come Erba di S. Giovanni, riduce la ciclosporinemia.

Interazioni nutrienti-farmaci

- Il **ginseng americano** (*Panax quinquefolium*) riduce la glicemia post-prandiale in pazienti diabetici e non diabetici e potenzia l'effetto degli ipoglicemizzanti orali.
- L'**olio di sesamo** (*Sesamum indicum*) ha dimostrato un effetto sinergico con la glibenclamide nel ridurre l'iperglicemia nella pratica clinica.
- Lo **zenzero** (*Zingiber officinalis*) riduce l'eliminazione ed aumenta la biodisponibilità e l'emivita del metronidazolo, con possibile aumento di tossicità di questo.

Interazioni nutrienti-farmaci

- Studi sugli animali da esperimento hanno evidenziato che la Salvia cinese, o salvia rossa (*Salvia miltiorrhiza*) incrementa l'assorbimento, l'AUC e l'emivita del warfarin, riducendone la clearance ed il volume di eliminazione.
- Come conseguenza di questa interazione si può avere un aumento dell'effetto anticoagulante del farmaco.
- In letteratura vengono riportati tre casi di sanguinamento in pazienti trattati con warfarin, sottoposti all'ingestione concomitante di prodotti a base di *Salvia miltiorrhiza*. (*)

(*) Oteri A. *Salvia miltiorrizha. Interazioni farmacologiche.* Fitovigilanza.org.

Interazioni nutrienti-farmaci

- Il farmaco per il quale ci sono più lavori in tema di interazioni è il warfarin, mentre l'erba medicinale più citata è l'iperico.
- Il **warfarin** è un farmaco che agisce su un sistema vitale quale è quello della coagulazione, tra l'altro a indice terapeutico ristretto.
- L'**iperico**, molto usato come antidepressivo, soprattutto negli Stati Uniti, è un induttore sia del CYP3A4 che della P-glicoproteina, per cui agisce su molti substrati.
- Anche il succo di pompelmo, inibitore sia del CYP3A4 intestinale che della P-glicoproteina, gode di una copiosa letteratura.

Warfarin

Il **warfarin** è una miscela racemica di s-warfarin, metabolizzato dal CYP2C9, e di r-warfarin, metabolizzato dal CYP1A1 e in parte dal CYP2C19.
S-warfarin ha un'attività anticoagulante 5 volte più potente di r-warfarin.

- **Interazione farmacocinetica**

Farmaci inibitori del CYP2C9 (Fluconazolo e Amiodarone) possono ridurre il metabolismo del warfarin con aumento del rischio di emorragia

- **Interazione farmacodinamica**

Farmaci come i FANS possono potenziare l'effetto del warfarin mediante effetto antiaggregante piastrinico

Il warfarin è protagonista anche di molte interazioni nutriente - farmaco

Interazioni erbe-farmaci
Iperico (Erba di S. Giovanni)

Interazioni erbe-farmaci
Iperico

L'iperico induce gli isoenzimi CYP3A4, CYP2C9 e CYP1A2.
I farmaci substrati di questi enzimi possono essere metabolizzati più rapidamente con riduzione della loro efficacia.

CYP3A4

- Claritromicina
- Eritromicina
- Calcioantagonisti
- Triazolam
- Midazolam
- Anti HIV
- Statine (No Pravastatina, No Rosuvastatina)
- Estradiolo
- Progesterone
- Idrocortisone
- Desametazone
- Ciclosporina
- Lapatinib
- Sildenafil

CYP2C9

- Diclofenac
- Ibuprofene
- Meloxicam
- Piroxicam
- Celecoxib
- Losartan
- Irbesartan
- Glibenclamide
- Glimepiride
- Tamsulosina
- Fluoxetina
- S-warfarin

CYP1A2

- Amitriptilina
- Clozapina
- Olanzapina
- Aloperidolo
- Naproxene
- Propranolol
- Teofillina
- Verapamil
- Zolmitriptan

Interazioni erbe-farmaci
Iperico

L'iperico induce la P-glicoproteina.

- I farmaci substrati della P-gp (digossina, fexofenadina, indinavir, loperamide, colchicina, vincristina) possono essere eliminati più rapidamente -> riduzione dell'efficacia.

L'iperico inibisce la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina.

- L'utilizzo in contemporanea con l'assunzione di SSRI o di antidepressivi triciclici può provocare reazioni avverse con meccanismo di interazione farmacodinamica di tipo agonistico.

Interazioni erbe-farmaci
Succo di pompelmo

Il **pompelmo** (*Citrus x paradisi*) e il succo di pompelmo, contengono alcune sostanze (le furanocumarine, tra cui la bergamottina, e un flavonoide, la naringina) in grado di

- inibire il CYP3A4 intestinale
- inibire la P-glicoproteina

I farmaci substrati di questi enzimi possono presentare un aumento significativo della concentrazione plasmatica

Interazioni erbe-farmaci
Succo di pompelmo

Table 1: Possible interactions between grapefruit juice (GJ)* and drugs metabolized by CYP3A4

Drug class	Drug	Possible adverse effects	Increased oral bioavailability	Management
Antiarrhythmics	Amiodarone	Arrhythmias	Yes	Avoid GJ
	Quinidine	None	No	None
Antibiotics	Clarithromycin	None	No	None
Antihistamines	Terfenadine	Arrhythmias, prolonged Q–T interval	Yes	Avoid GJ
Anxiolytics	Buspirone	Decreased psychomotor performance,	Yes	Avoid GJ
	Diazepam	increased sedation	Yes	Avoid GJ
	Midazolam	"	Yes	Avoid GJ
	Triazolam	"	Yes	Avoid GJ
Calcium-channel blockers	Amlodipine	Tachycardia, hypotension	Yes	Avoid GJ
	Felodipine	"	Yes	Avoid GJ
	Nifedipine	"	Yes	Avoid GJ
	Nimodipine	"	Yes	Avoid GJ
	Diltiazem	None	No	None
	Verapamil	None	No	None
Corticosteroids	Ethinyl estradiol	Unknown	Yes	Monitor for side effects
	Progesterone	Unknown	Possible	Monitor for side effects
	Prednisone	None	No	None
HMG–CoA reductase inhibitors	Atorvastatin	Myopathy, headache, rhabdomyolysis	Yes	Avoid GJ
	Cerivastatin	"	Possible	Monitor for side effects
	Lovastatin	"	Yes	Avoid GJ
	Pravastatin	"	Yes	Avoid GJ
	Simvastatin	"	Yes	Avoid GJ
HIV protease inhibitors	Saquinavir	Unknown	Yes†	Monitor for side effects
Immunosupressants	Cyclosporine	Renal/hepatic dysfunction, increased	Yes	Avoid GJ
	Tacrolimus	immunosuppression	Yes	Avoid GJ
Neuropsychiatrics	Carbamazepine	Drowsiness, ataxia, nausea	Yes	Avoid GJ
	Clomipramine	Drowsiness, respiratory depression	Yes	Monitor for side effects
	Phenytoin	None	No	None
Other	Carvedilol	Bradycardia, hypotension	Possible	Monitor for side effects
	Methadone	Respiratory depression, hypotension	Possible	Monitor for side effects
	Sildenafil	Headache, flushing, dyspepsia	Possible	Monitor for side effects
	Theophylline	None	No	None
	Warfarin	None	No	None

*Grapefruit juice and the whole fruit.
†Clinical significance unknown.

Interazioni erbe-farmaci
Succo di pompelmo

- Nelle schede tecniche di almeno 30 farmaci sono inserite avvertenze circa l'interazione con succo di pompelmo

- I farmaci con i quali l'interazione è più importante sono:
  - Calcioantagonisti (Felodipina)
  - Statine (Simvastatina, Atorvastatina)
  - Immunosoppressori (Ciclosporina, Tacrolimus)
- Il CYP3A4 metabolizza oltre il 50% dei farmaci

Interazioni erbe-farmaci
Succo di pompelmo

- L'interazione tra Succo di pompelmo e Terfenadina provocò un caso di torsione di punta per improvviso aumento della concentrazione plasmatica della terfenadina e prolungamento del tratto QT, con morte improvvisa.
- Questo caso (insieme ad altri) portò al ritiro dal commercio della terfenadina.

Grazie!