

# INTERAZIONI FARMACI - NUTRIENTI

## Inquadramento generale

*Amedeo Schipani*

Frascati 5-6 aprile 2014

**SIMP**eSV  
Società Italiana di Medicina  
di Prevenzione e degli Stili di Vita

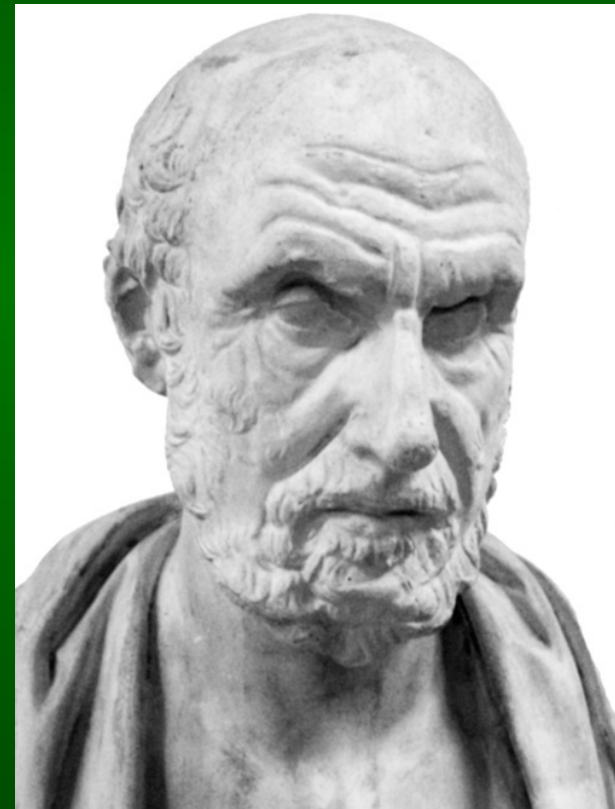
**FI**MG  
Federazione Italiana  
Medicina Generale



# 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".



*Hippocrate, 460-370 a.c.*

# Alimenti e farmaci

Ruoli diversi ben definiti

- alimenti → energia per il nutrimento
- farmaci → problemi di salute.

Nel corso del tempo, il ruolo degli alimenti è molto cambiato:

- cibo non più solo fornitore di energia
- ma 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, un effetto additivo e/o sinergico.

# Alimenti e farmaci

Alimenti funzionali, prodotti erboristici,  
spezie

- 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 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 nutrizionale

Un'interazione è considerata clinicamente significativa se viene modificata la risposta terapeutica

# 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

# 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.
- Il metabolismo ha una "logica": trasformare la molecola estranea in modo che possa essere eliminata facilmente, per via renale o biliare. Dato che le molecole idrofile sono eliminate più rapidamente di quelle lipofile, il metabolismo consiste principalmente nella trasformazione di molecole lipofile in molecole idrofile.

# Interazioni farmacocinetiche

## - Metabolismo -

Schematicamente si distinguono

- Fase I con formazione di un gruppo funzionale nuovo o modificato oppure una scissione (ossidazione, riduzione, idrolisi). In questa fase è molto importante il sistema del Citocromo P450.
- Fase II, in cui avviene la coniugazione con un composto endogeno (p. es., l'acido glucuronico, il solfato, la glicina, gruppi metilici, gruppi acetilici).
- Fase III, dell'eliminazione a livello biliare o renale.

# Interazioni farmacocinetiche

## Metabolismo - Citocromo P450

- Il sistema del Citocromo P450 è una superfamiglia di enzimi composta da 18 famiglie e 42 sottofamiglie per un totale di 57 enzimi, che metabolizzano gran parte degli xenobiotici.
- Il nome significa "Pigmento cellulare colorato" (pigmento rosso: si tratta di proteine contenenti un gruppo eme) e il numero si riferisce alla banda di assorbimento spettrofotometrico a 450 nanometri.

# Metabolismo - Citocromo P450

- Gli enzimi vengono indicati con il prefisso CYP seguito da un numero che indica la famiglia, una lettera indicante la sottofamiglia e un altro numero che specifica l'enzima.
- Gli enzimi più spesso coinvolti sono: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4,5,6, CYP2E1.
- Questi enzimi sono situati soprattutto nel fegato, ma in parte anche nel tratto gastrointestinale, i reni, i polmoni, la cute ed il sistema nervoso centrale.

# Metabolismo - Citocromo P450

In rapporto ai singoli enzimi gli xenobiotici (i farmaci e i nutrienti) possono comportarsi da

- Substrati: vengono metabolizzati (per lo più ossidati) dall'enzima
- Inibitori: rallentano o bloccano l'attività metabolica che l'enzima effettua su un altro farmaco o nutriente substrato dell'enzima
- Induttori: aumentano l'attività metabolica che l'enzima effettua su un altro xenobiotico substrato dell'enzima

# Metabolismo

- Il CYP3A4 metabolizza circa il 50% dei farmaci. Pertanto rappresenta anche l'enzima più spesso coinvolto nelle interazioni tra farmaci e anche tra nutrienti e farmaci.

L'interazione e la competizione tra farmaci e nutrienti, oltre che in Fase I, possono avvenire anche in Fase II, ossia a livello di coniugazione dei metaboliti della Fase I per una più agevole eliminazione.

# Drug transporters

- I drug transporters sono proteine che funzionano come pompe di efflusso e di afflusso energia-dipendenti, disposte strategicamente sulle membrane cellulari praticamente di tutto il corpo (sono stati identificati in: cervello, testicoli, fegato, reni, intestino, cuore, placenta, ghiandole surrenali, pancreas, prostata, arterie, retina, cute, ecc.).
- Sono in grado di dare protezione e resistenza contro un gran numero di farmaci, antitumorali e non, e di molti tossici ambientali.
- Intervengono nell'eliminazione di farmaci e nutrienti a livello intestinale, biliare e renale.

# Drug transporters

La maggior parte delle proteine di trasporto appartiene a due superfamiglie

- ABC (ATP-binding cassette)
- SLC (Solute-linked carrier)

# Drug transporters

La superfamiglia ABC comprende 49 proteine ed è suddivisa in 7 famiglie, indicati con le lettere da A a G.

- Fanno parte della superfamiglia ABC la P-glicoproteina (= MDR1 = ABCB1), la breast cancer resistance protein (BRCP/ABCG2), le MRP (Multi-drug resistance protein) da 1 a 10 appartenenti alla famiglia C della superfamiglia ABC
- Alla famiglia ABCC appartengono anche il gene responsabile della fibrosi cistica (il cystic fibrosis transmembrane conductance regulator CFTR/ABCC7), e due regolatori dei canali di potassio, i sulfonilurea receptors SUR1/ABCC8 e SUR2/ABCC9.

# Drug transporters

La P-glicoproteina (P-gp) è la più nota di queste proteine di trasporto.

- Ha un ruolo importante, oltre che nella farmacoresistenza delle cellule tumorali, anche nella farmacocinetica di molti farmaci, tra cui digossina, ciclosporina, vinblastina, vincristina, desametazone, domperidone, loperamide, fexofenadina, metaboliti coniugati ad acido glucuronico (p.es. la bilirubina), o a solfato, o a glutatione.
- Le proteine ABC sono pompe di efflusso, ossia trasportano i farmaci dall'interno all'esterno delle cellule.

# Drug transporters

La superfamiglia SLC (Solute Linked Carrier) è composta da 51 famiglie con oltre 300 proteine di trasporto.

Sono proteine che trasportano una gran varietà di sostanze, compresi i farmaci, sia all'interno (uptake-transporters o influx-transporters) che all'esterno (efflux-transporters) delle cellule.

# INTERAZIONI FARMACOCINETICHE IN FASE III

Le interazioni di tipo farmacocinetico si verificano spesso a livello delle proteine di trasporto, con reazioni avverse dovute soprattutto ad azione inibitoria da parte di altri farmaci.

- Miopatia da pravastatina e rosuvastatina in concomitanza con la somministrazione di ciclosporina (legata all'inibizione del SLC01).
- Epatotossicità da metformina in concomitanza con la somministrazione di verapamil (legata alla inibizione del SLC22A1)
- Tossicità da digossina in concomitanza con la somministrazione di eritromicina, o chinidina, o itraconazolo (legata all'inibizione della P-glicoproteina)

# Interazioni tra farmaci e stato di nutrizione

Farmaci che provocano aumento dell'appetito

- Carbamazepina
- Acido valproico
- Ciproeptadina
- Clordiazepossido
- Diazepam
- Amitriptilina
- Clomipramina
- Fenelzina
- Prednisone
- Medrossiprogesterone

# Interazioni tra farmaci e stato di nutrizione

Farmaci che provocano riduzione dell'appetito

- Digossina
- Levodopa
- Litio
- Metformina
- amantadina
- Penicilline
- Fluoxetina

# Interazioni tra farmaci e stato di nutrizione

## Farmaci che provocano alterazioni del gusto

<i>Drug Category</i>	<i>Drug</i>
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, camustine, cisplatin, doxorubicin, 5-fluorouracil, interferon gamma (INF- $\gamma$ ), 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

<i>Drug Category</i>	<i>Drug</i>
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, amlodipine 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
Other	Etidronate, germine monoacetate, idoxuridine, iron sorbitex, vitamin D



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejim](http://www.elsevier.com/locate/ejim)

Original article

## Drug-induced taste disorders

B. Sadananda Naik <sup>\*</sup>, Nagaraj Shetty <sup>1</sup>, E.V.S. Maben <sup>1</sup>

Medications that reportedly alter smell and/or taste [16–20].

Drug class	Agent
Antianxiety agents	Alprazolam, buspirone, flurazepam
Antibacterials	Ampicillin, azithromycin, ciprofloxacin, clarithromycin, enoxacin, ethambutol, metronidazole, ofloxacin, sulfamethoxazole, ticarcillin, tetracycline
Antidepressants	Amitriptyline, clomipramine, desipramine, doxepin, imipramine, nortriptyline
Antiepileptic drugs	Carbamazepine, phenytoin, topiramate
Antifungals	Griseofulvin, terbinafine
Antihistamines and decongestants	Chlorphenamine, loratadine, pseudoephedrine
Antihypertensives and cardiac medications	Acetazolamide, amiodarone, amiloride, furosemide, spiranolactone, amiodarone, bepridil, betaxolol, captopril, diltiazem, enalapril, hydrochlorothiazide, losartan, candesartan, nifedipine, nisoldipine, nitroglycerin, propafenone, propranolol, spironolactone, tocainide, atorvastatin, simvastatin, lovastatin
Anti-inflammatory agents	Auranofin, beclometasone, budesonide, colchicine, dexamethasone, flunisolide, fluticasone propionate, gold, penicillamine
Antimanic drugs	Lithium
Antimigraine agents	Dihydroergotamine mesilate, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan
Antineoplastics	Cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, levamisole, methotrexate, tegafur, vincristine
Antiparkinsonian agents	Anticholinergics, levodopa
Antipsychotics	Clozapine, trifluoperazine
Antiviral agents	Aciclovir, amantadine, ganciclovir, interferon, pirodavir, oseltamivir, zalcitabine
Bronchodilators	Bitolterol, pirbuterol
CNS stimulants	Amphetamine, dexamphetamine, methylphenidate
Hypnotics	Eszopiclone, zolpidem
Lipid-lowering agents	Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin
Muscle relaxants	Baclofen, dantrolene
Pancreatic enzyme preparations	Pancrelipase
Smoking cessation aids	Nicotine
Thyroid drugs	Carbimazole, levothyroxine sodium and related compounds, propylthiouracil, thiamazole

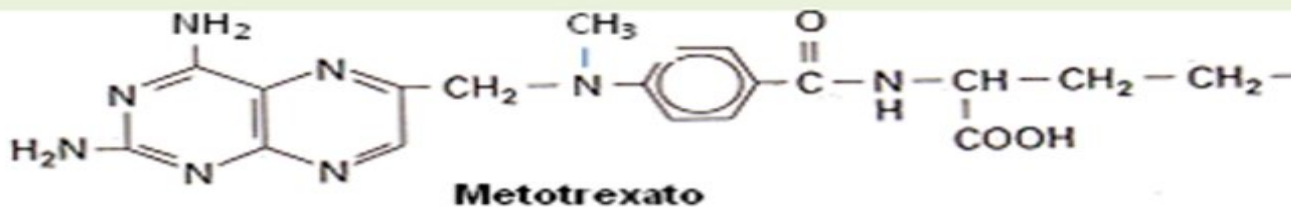
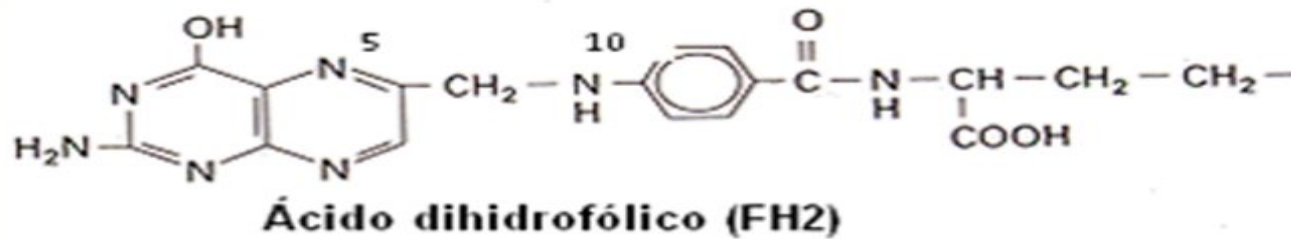


# Interazioni farmaci - nutrienti

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

- Fenitoina, metotrexate, 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

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 (stanchezza, aritmie, spasmi muscolari)

# Interazioni nutrienti - farmaci - rapporto con i pasti -

Domanda frequente:

- 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/clavulanato

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 farmacocinetiche

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 vegetale e cereali che legano il ferro nel tratto gastroenterico formando composti insolubili e non assorbibili.
- Anche lo zinco viene chelato dai fitati.

# Interazioni farmacocinetiche

## 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 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 sufficienti informazioni 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

- Il consumo di alimenti vegetali è sempre più diffuso, anche per motivi dietetici
- L'utilizzo delle erbe a scopo terapeutico è molto più diffuso dei farmaci
- Nei farmaci sono contenute singole molecole, 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 e 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, 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.

# 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

# 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.

# 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 anticancerosa della curcuma

# 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*.

# 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 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 → riduzione della loro efficacia.

CYP3A4	CYP2C9	CYP1A2
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Claritromicina</li><li>▪ Eritromicina</li><li>▪ Calcioantagonisti</li><li>▪ Triazolam</li><li>▪ Midazolam</li><li>▪ Anti HIV</li><li>▪ Statine (No Prava-statina, No Rosuva-statina)</li><li>▪ Estradiolo</li><li>▪ Progesterone</li><li>▪ Idrocortisone</li><li>▪ Desametazone</li><li>▪ Ciclosporina</li><li>▪ Lapatinib</li><li>▪ Sildenafil</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Diclofenac</li><li>▪ Ibuprofene</li><li>▪ Meloxicam</li><li>▪ Piroxicam</li><li>▪ Celecoxib</li><li>▪ Losartan</li><li>▪ Irbesartan</li><li>▪ Glibenclamide</li><li>▪ Glimepiride</li><li>▪ Tamsulosina</li><li>▪ Fluoxetina</li><li>▪ S-warfarin</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Amitriptilina</li><li>▪ Clozapina</li><li>▪ Olanzapina</li><li>▪ Aloperidolo</li><li>▪ Naproxene</li><li>▪ Propranololo</li><li>▪ Teofillina</li><li>▪ Verapamil</li><li>▪ Zolmitriptan</li></ul>

# 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 avere 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, increased sedation	Yes	Avoid GJ
	Diazepam	"	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
Immunosuppressants	Cyclosporine	Renal/hepatic dysfunction, increased immunosuppression	Yes	Avoid GJ
	Tacrolimus		Yes	Avoid GJ
Neuropsychiatric	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)

# Interazioni erbe - farmaci

## Succo di pompelmo

L'interazione tra Succo di pompelmo e Terfenadina provocò un caso di torsione di punta con morte improvvisa.

Questo caso (insieme ad altri) portò al ritiro dal commercio della terfenadina

GRAZIE

PER L'ATTENZIONE !

