

4^a
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 nei pazienti
in terapia
anticoagulante orale*

Maurizio Pirro

Common **Rat Poison**



**Com'è possibile che un veleno per topi
sia diventato uno dei farmaci più prescritti?**

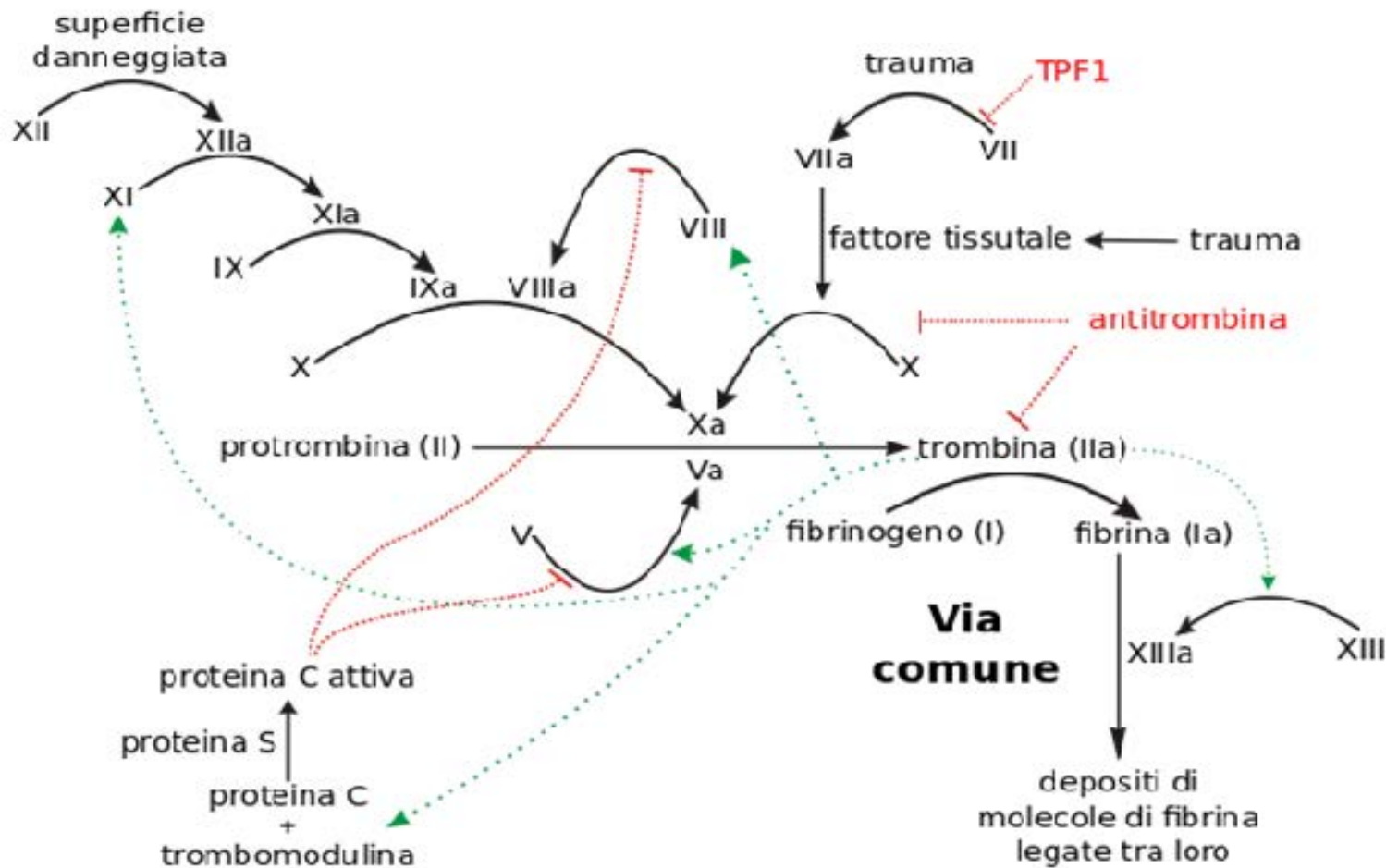
L'effetto degli anticoagulanti varia da individuo a individuo e in relazione al tempo.

L'indice più attendibile dell'efficacia del farmaco è l'**INR**, ovvero il rapporto fra il TP del paziente e il TP di una miscela di plasmi normali elevati alla potenza dell'**ISI** (International Sensivity Index)

PATOLOGIA	RANGE TERAPEUTICO	TARGET
Profilassi del tromboembolismo venoso	1.5-2,5	2
Trattamento della TVP/EP, fibrillazione atriale	2-3	2,5
Valvulopatie, cardiomiopatia dilatativa	2-3	2,5
Protesi valvolari biologiche	2-3	2,5
Infarto miocardico	2-3	2,5
Protesi valvolari a doppio emidisco aortiche a RS	2-3	2,5
Protesi valvolari meccaniche	2,5-3,5	3
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	3-4	3,5

Via intrinseca

(contatto con superficie non endoteliale)

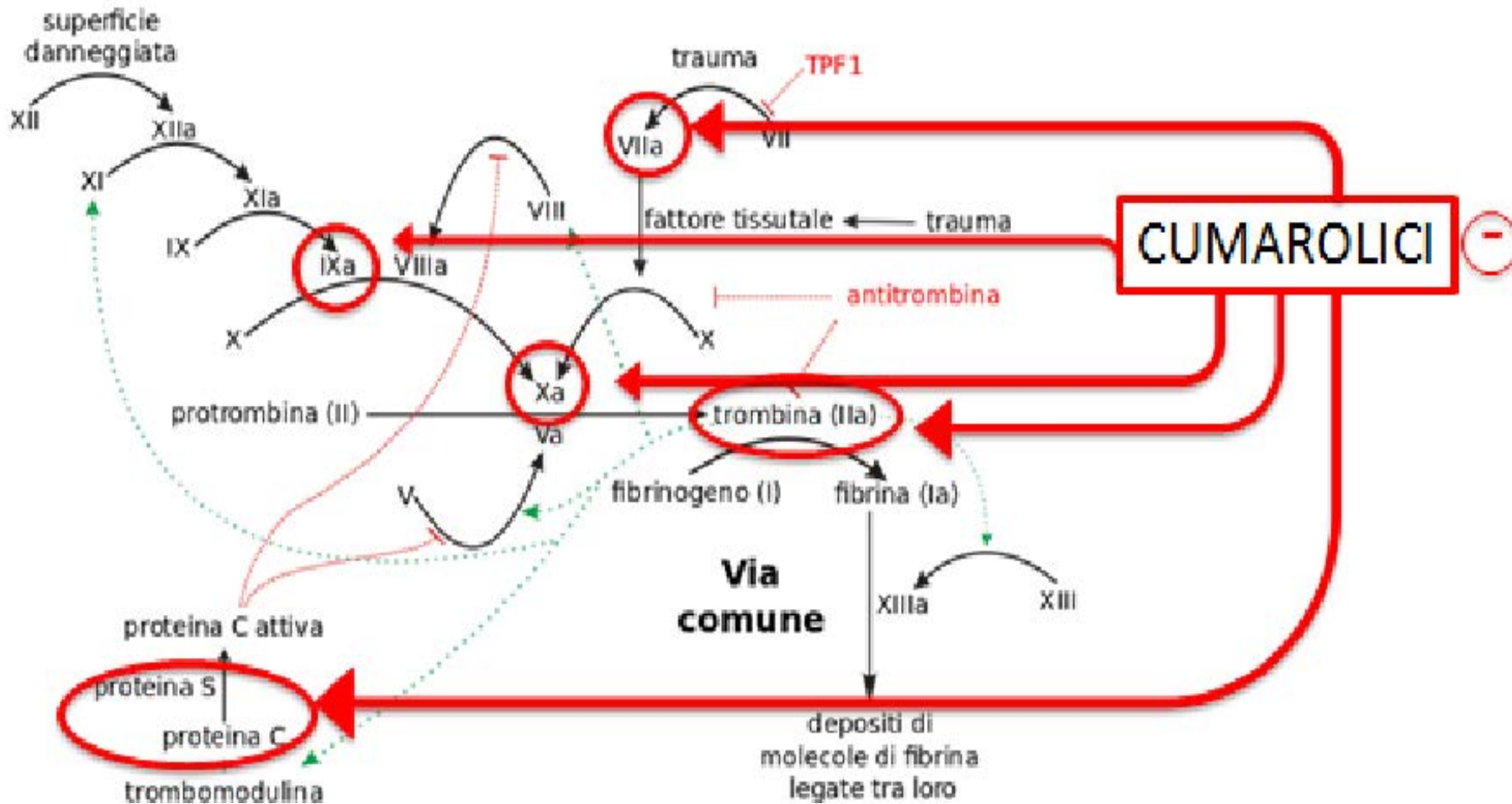


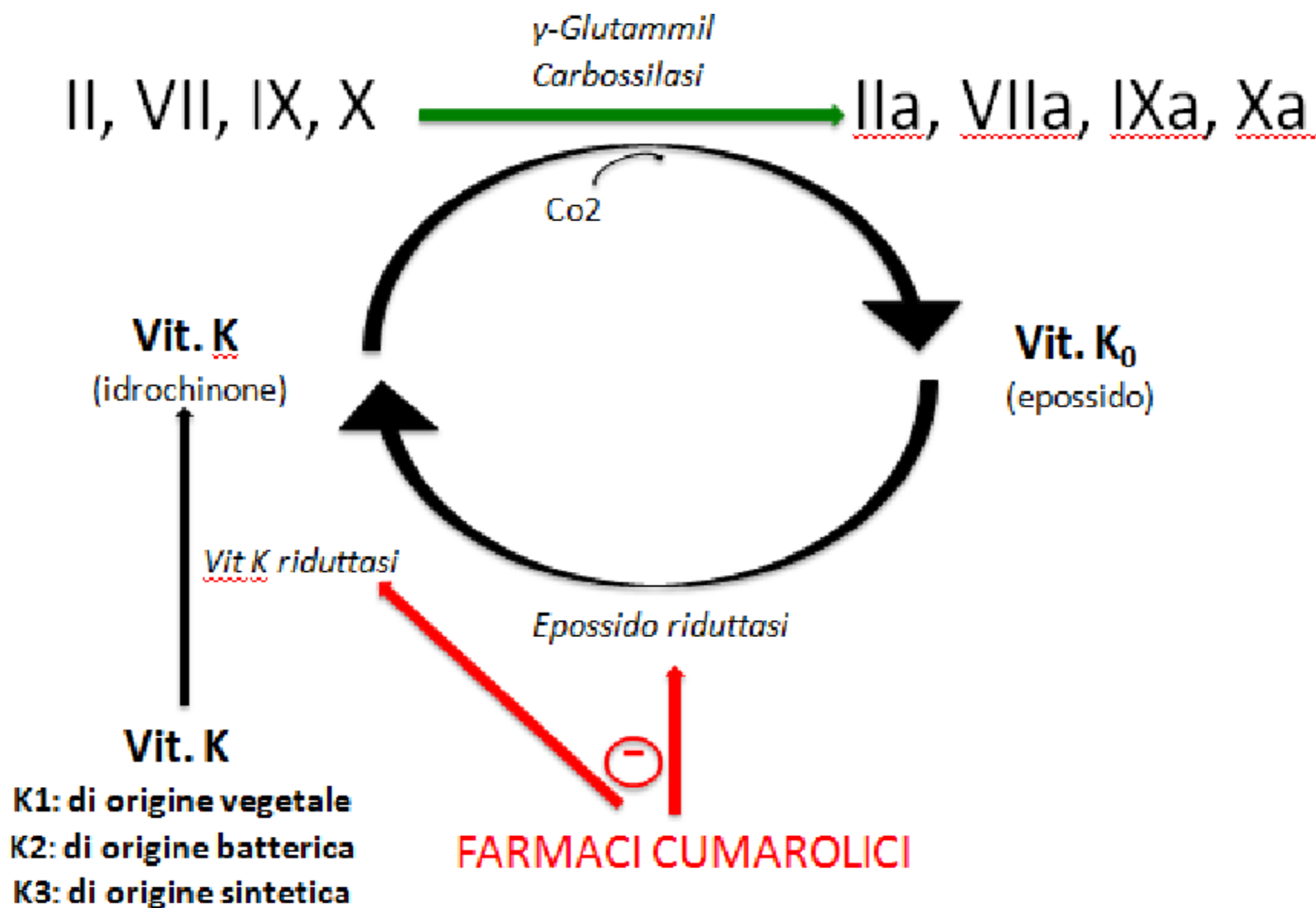
Via intrinseca

(contatto con superficie non endoteliale)

Via estrinseca

(trauma a livello tissutale)





gestione delle situazioni di iperdosaggio:

1) INR maggiore di 5 senza emorragie

→ ridurre o sospendere la terapia per 1-3 gg

2) INR maggiore di 5 con emorragie minori

**→ sospendere per 1-3 gg
indi controllo INR**

**→ vit K 0,5-2 mg per os
emocromo urgente**

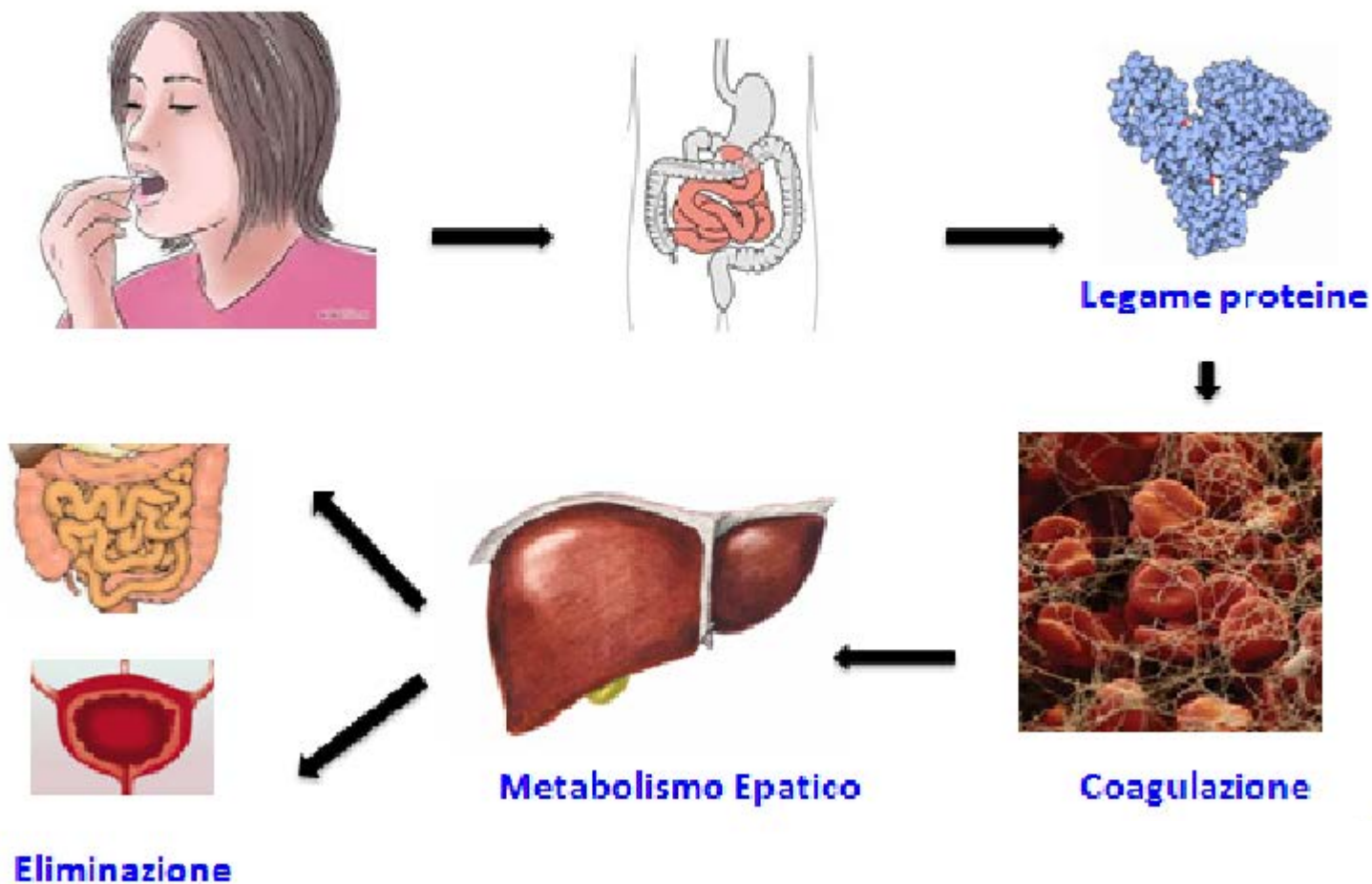
3) Emorragie non gravi con INR in range

**→ controllare cause locali
prima di sospendere**

4) Emorragie gravi (SNC, gastrointestinali, retroperitoneali) con qualsiasi INR

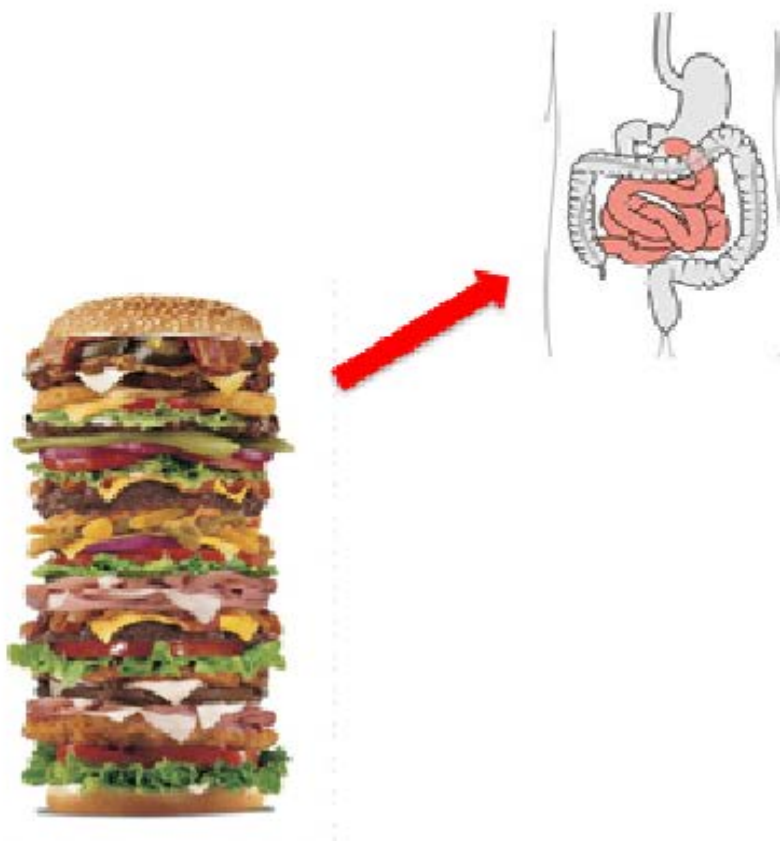
**→ sospendere +
vit K 5-10 mg per via ev
lenta (rischio shock
anafilattico)**

Cumarolici



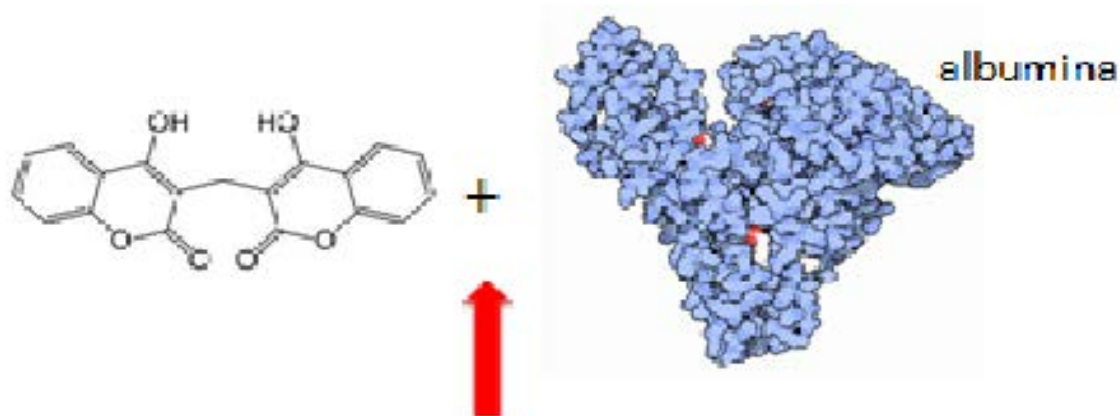
INTERAZIONI

Assorbimento



INTERAZIONI

Legame proteine



Alcolici

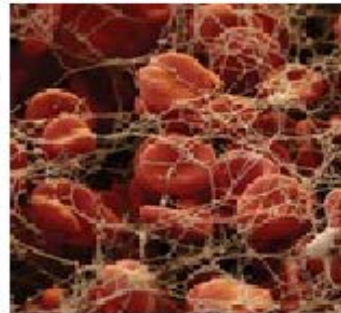
INTERAZIONI

Coagulazione



VITAMINA E

se > 400 UI/die
inibisce la produzione di
perossido di idrogeno nelle
piastrine, interferendo con la
loro aggregazione



AGLIO

antagonizza il fattore attivante le
piastrine (PAF), aumentando così il
tempo di coagulazione e l'INR.
Aumenta l'attività del WARFARIN



ALCOLICI

ipotrombinemia da
epatopatia

VITAMINA K



Pignatelli et al 1999

alimenti ricchi di vitamina K

Basilico essiccato
Timo essiccato
Salvia essiccata
Prezzemolo crudo
Cavolo
Origano essiccato
Maggiorana essiccata
Spinaci
Rapa
Bietole

Basilico fresco
Cicoria
Broccoli
Radicchio
Indivia
Cavolini di Bruxelles
Olio di soia
Lattuga
Cavolo

Range 200-300 microgrammi/die

ALIMENTI AD ALTO CONTENUTO DI VITAMINA K

Microgrammi/100 gr

Basilico s/Salvia/Timo s	1714
Spinaci	482
Bieta/Cicoria	300
Lattuga	100-140
Olio/Burro	50
Uovo	25
Carote,fagiolini,pomodori	13,14,12

ALIMENTI A BASSO CONTENUTO DI VITAMINA K

Microgrammi/100 gr

Latte	1
Pane	3
Pasta,riso,polenta	3,8
Amarene/Ciliegie	2
Triglia,sogliola,patate	<4
Pollo,coniglio,mele	<4
Formaggi	5

Il paziente non dovrà fare una dieta estremamente povera di Vit K ma dovrà evitarne variazioni significative per evitare le fluttuazioni dell'INR.

DIETA ONLINE

Età:	65 anni
Sesso:	F
Peso:	65 Kg
Altezza:	1,59 cm
Livello di attività:	leggero
Circonferenza Addominale:	88 cm
Indice di Massa Corporea (BMI):	26
Fabbisogno Energetico:	2006 Kcal
Kcal da eliminare con la dieta:	500 Kcal/die
Bilancio energetico giornaliero:	1506 Kcal
Durata dieta:	19 settimane
PESO TEORICO DESIDERABILE	56,5 kg $\pm$ 3

www.fimmg.org/alimentazione

Colazione:	301 Kcal
Spuntino:	75 Kcal
Pranzo:	602 Kcal
Merenda:	75 Kcal
Cena:	452 Kcal

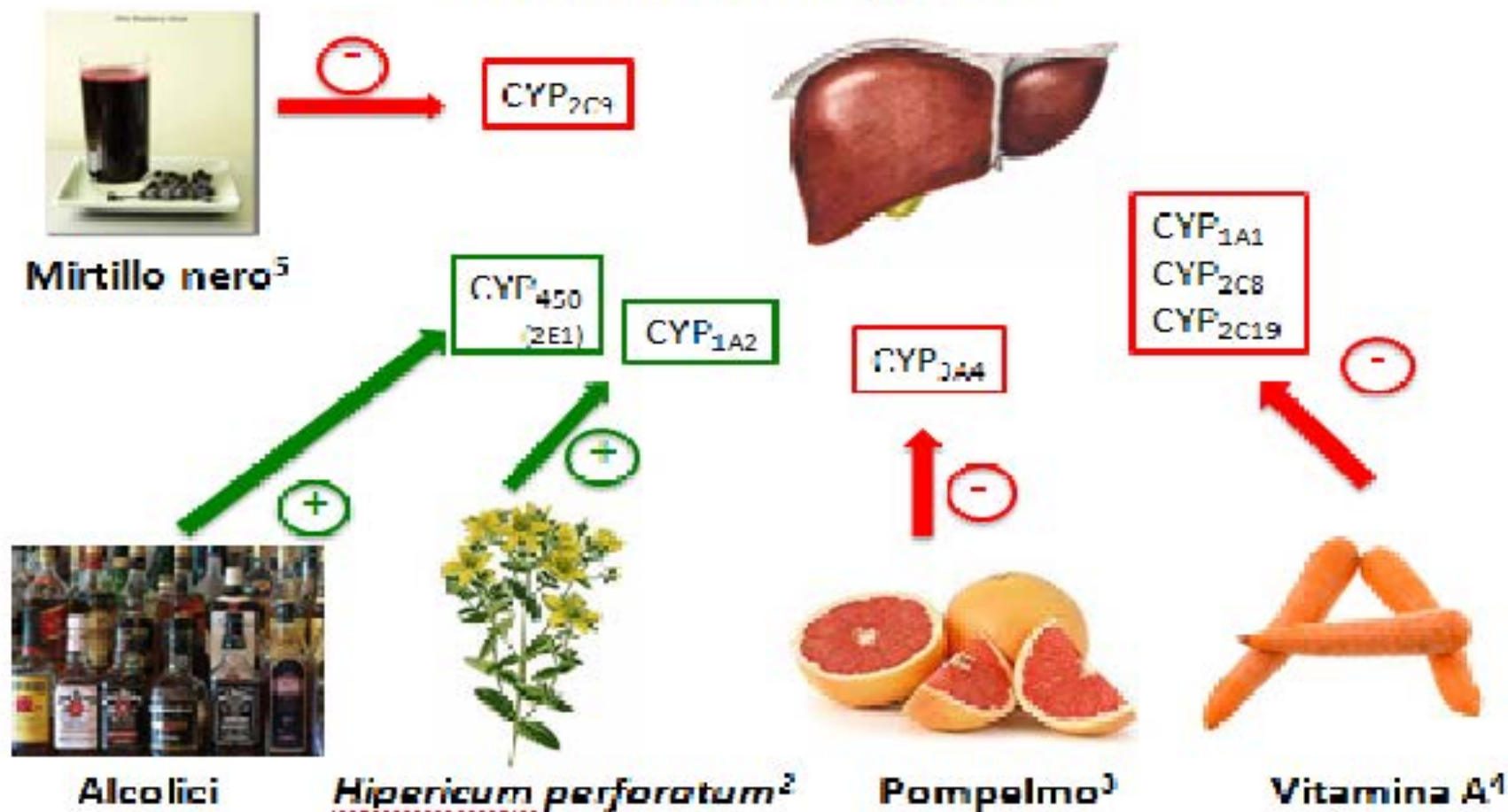
VITAMINA K
200-300 microgrammi/die

		Vit K mcg
Colazione:	40 gr Cornflakes	0,15
	200 gr Fragole	4,4
	130 gr Latte intero	1,3
Spuntino:	210 gr Yogurt	<0,1
Pranzo:	70 gr Pasta di semola cruda	2,7
	60 gr Pane	<u>2</u>
	100 gr Insalata lattuga	160
	10 gr Olio extravergine d'oliva	<u>5</u>
	140 gr Mela	6,44
Merenda:	100 gr. Mandarini	<u>0</u>
Cena:	200 gr. Pollo senza pelle	<u>9</u>
	50 gr. Pane	<u>2</u>
	200 gr. Zucchine	8,4
	140 gr. Pera	6,3

TOT VIT. K
208 mcg/die

INTERAZIONI

Metabolismo Epatico



² Yue et al 2000; Hu et al 2005

⁴ Branton 2004

² Yamazaki & Shimada 1995

³ Li et al 2006

Guarino et al 2003;
Mohamed Abdul et al 2008

ALTRE INTERAZIONI



Mango: può interferire con **WARFARIN** aumentando l'INR in media del 38% senza però portare ad emorragia.

Vitamina C: alte dosi possono inibire l'azione del **WARFARIN**.
L'assunzione di Vit.C nei pz trattati dovrebbe essere ≤ 1 gr/die⁸.



Soia: un pz anziano in terapia cronica ha presentato, in seguito all'ingestione di latte di soia una riduzione di INR, valore tornato alla norma dopo 2 settimane dalla sospensione dell'alimento⁹.

⁷Izzo et al 2005;

⁸Hendler & Borvik 2001

⁹Cambria-Kieley 2002.

E ANCORA...

Contengono salicilati	Contengono derivati <u>cumarinici</u>
Cannella	Cannella cassia
Curcuma	Camomilla
Curry	Anice
Menta piperita	Cicoria
Zenzero	Castagna
Timo	Rafano
Aneto	Carota selvatica
Origano	Lattuga selvatica
Frutta secca	Tè verde
Tè nero e verde	
Ananas	

IL PERICOLO DALL'ERBORISTERIA!

Aesculus Hippocastanum o Ippocastano
decongestionante e antinfiammatorio
aumenta l'INR



Angelica Sinensis o Angelica
regolatore ormonale, aumenta gli effetti del warfarin
e quindi l'INR



Ginkgo Biloba
contiene un antagonista del PAF,
aumenta il rischio di emorragie



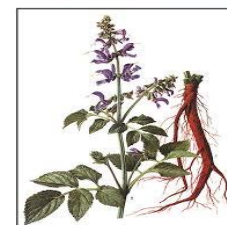
Ginseng
sembra diminuire la concentrazione plasmatica
di warfarin



Harpagophytum procumbens o Artiglio del diavolo
aumenta il rischio di Porpora



Salvia Miltiorrhiza
aumenta l'assorbimento e riduce l'eliminazione
del warfarin



Interazione farmacologica tra erbe e anticoagulanti orali

POTENZIANO L'EFFETTO ANTICOAGULANTE:

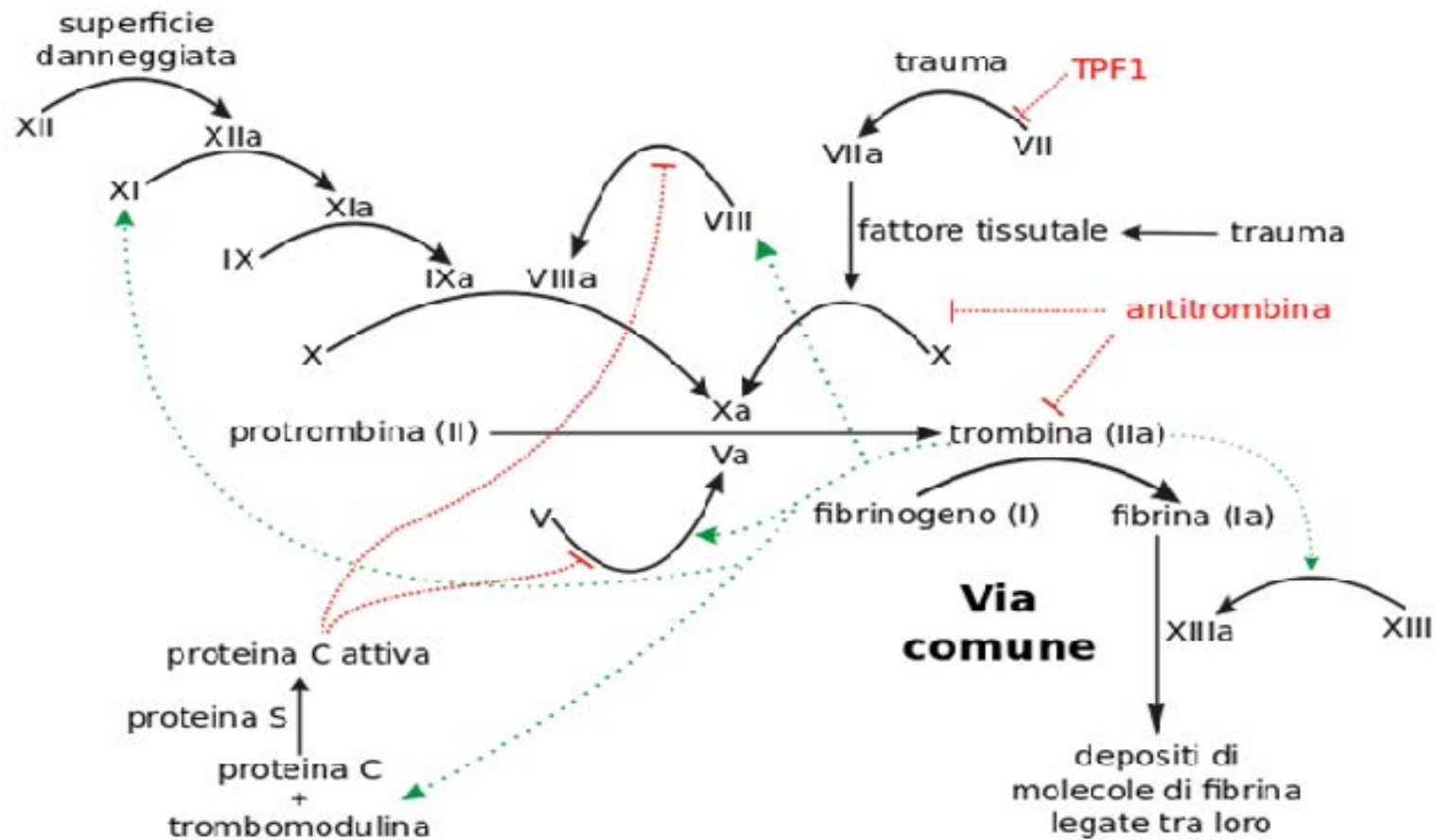
**Ganoderma Japonicum, Salvia miltiorrhiza,
Ginko, China, Aglio, Iperico
Salice bianco, Spirea ,Tamarindo**

DIMINUISCONO L'EFFETTO ANTICOAGULANTE:

**Passiflora, Ginepro,
Verbena officinale, Ginseng**

Via intrinseca

(contatto con superficie non endoteliale)



Alterazione dell'endotelio

Trauma tissutale

via intrinseca

via estrinseca

XII → XIIa

VIIa ← VII

Antagonisti vit. K

warfarin
acenocumarolo



Fibrina

Coagulo

Antagonisti vit. K

warfarin
acenocumarolo

Inibitori diretti del fattore Xa:

apixaban
rivaroxaban

**Inibitore diretto della
trombina (Fattore IIa)**

dabigatran

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO)

DABIGATRAM (PRADAXA)	RIVAROXABAN (XARELTO)	APIXABAN (ELIQUIS)
Dopo somministrazione OS viene assorbito dal tratto GI. Picco 30 min-2 h.	Dopo somministrazione OS viene assorbito dal tratto GI. Picco 2-4 h.	Dopo somministrazione OS viene assorbito dal tratto GI. Picco 3-4 h.
Si lega all'albumina 35%	Si lega all'albumina >90%	Si lega all'albumina 87%
No metabolismo Epatico	Metabolizzato dalla CYP _{3A4}	Metabolizzato dalla CYP _{3A4}
Eliminazione 80% renale	Eliminazione renale e fecale	Eliminazione renale e fecale

l'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità, ma ritarda la comparsa del picco max di circa 2 ore

meglio assumerlo col cibo: migliora l'assorbimento e la biodisponibilità aumentando la concentrazione plasmatica del 39%

Hipericum Perforatum
Alcol e Eucalyptolo

PROPRIETÀ	WARFARIN	NAO
Inizio effetto	Lento	Rapido
Posologia	Variabile	Fissa
Effetto dei cibi	Sì	No
Interazioni	Molte	Poche
Monitoraggio	Sì	No
Conclusione effetto	Lungo	Breve

FARMACO	COSTO ANNUO (EURO)	Monitoraggio INR	Costo sanitario totale
NAO	803	--	803
Warfarin	14,8	160	174,8
Δ costo NAO-	788,2		
Δ costo sanitario totale NAO- warfarin			628,2

Come si può osservare, il costo sanitario annuo totale di un NAO supera di oltre il 350% quello del warfarin.

Interazioni farmacologiche dei NAO¹⁷

Farmaco	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Atorvastatina	possibile	possibile	non studiata
Digossina	possibile	possibile	possibile
Verapamil	possibile con riduzione di dosaggio a 110 mg e assunzione simultanea	possibile con cautela	non studiata
Diltiazem	possibile	possibile con cautela	possibile con cautela
Chinidina	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
Amiodarone	possibile con cautela	possibile	non studiata
Dronedarone	no	no	non studiata
Itraconazolo	no	no	no
Fluconazolo	non studiata	possibile con cautela	non studiata
Ciclosporina	no	possibile con cautela	non studiata
Tacrolimus	no	possibile con cautela	non studiata
Claritromicina	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
Eritromicina	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
Inibitori proteasi HIV	no	no	no
Rifampicina, erba di san Giovanni, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital	no	possibile con cautela	no
Gastroprotettori (IPP e antiH2)	possibile	possibile	non studiata

LEGENDA

- **Possibile:** associazione possibile per interazione farmacologica assente o non rilevante dal punto di vista clinico.
- **Possibile con cautela:** associazione possibile ma che potrebbe richiedere riduzione della posologia del farmaco anticoagulante (dabigatran da 150 a 110 mg ogni 12 ore; rivaroxaban da 20 a 15 mg ogni 24; apixaban da 5 mg a 2,5 mg ogni 12 ore) soprattutto in presenza di:
 - età avanzata (≥ 75 anni),
 - peso corporeo ridotto (≤ 60 kg)
 - ridotta funzionalità renale
 - altre situazioni di aumentato rischio emorragico (ad es.: utilizzo di farmaci antiaggreganti piastrinici, antinfiammatori non steroidei, terapia steroidea; sanguinamento gastrointestinale; chirurgia recente su organi critici come occhio ed encefalo; trombocitopenia; HAS-BLED ≥ 3).
- **Possibile con riduzione di dosaggio:** associazione possibile con necessaria riduzione di dosaggio e modalità di assunzione come indicato.
- **No:** associazione controindicata.
- **Non studiata:** non adeguatamente studiata alla data del 10 ottobre 2013.

Dal Cortivo et al InfoFarma 1-2014

- Se il medicinale prescritto è: **Pradaxa[®]** oppure **Eliquis[®]** una dose ogni 12 ore, si può assumere la dose dimenticata fino a **6 ore prima della dose successiva**; se questo non è più possibile, si deve tralasciare la dose omessa riprendendo quella successiva all'ora prefissata.
- Se il medicinale prescritto è: **Xarelto[®]** una dose al giorno, si può prendere la dose dimenticata fino a **12 ore prima della dose successiva**; se questo non è più possibile, si deve tralasciare la dose omessa e riprendere quella successiva all'ora prefissata.

In ogni caso non si deve mai assumere una dose doppia nello stesso tempo per compensare la dose dimenticata, così come si non deve recuperare il giorno dopo la dose dimenticata il giorno prima.

EUROPEAN RYTHM ASSOCIATION Europace. 2013 May;15(5):625-51

INDICAZIONI DA PARTE DEL MMG

- Chiedere a tutti i pazienti se fanno uso di prodotti erboristici o se hanno iniziato un qualsiasi regime dietetico
- Fornire loro un elenco dei principali nutrienti indicando il contenuto di vit.K da usare con buonsenso
- Consigliare attività fisica non violenta
- Raccomandare costanza nell'assunzione dell'anticoagulante ed un consumo quotidiano e regolare di verdure





GRAZIE!!