

Relatore:

Dott. Alibabaei Javad

Email – alibabaeig@tiscali.it

INTERAZIONE TRA FARMACI E ALIMENTI





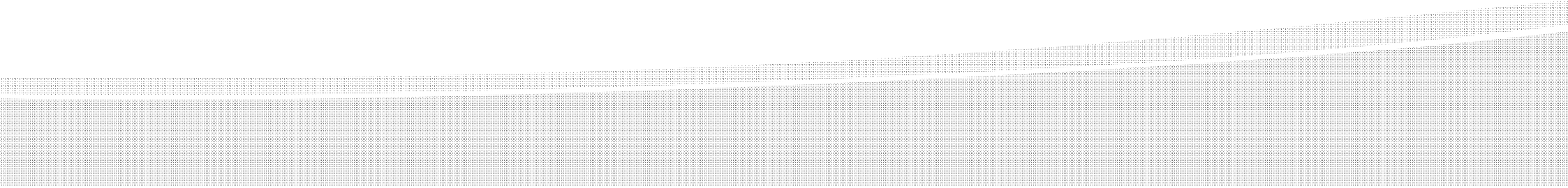
INTERAZIONE TRA FARMACI E ALIMENTI

Un rischio sottostimato






Definizione di INTERAZIONE e fattori che la influenzano

- Un'interazione è qualsiasi alterazione dell'effetto di un farmaco causata dalla somministrazione di un altro farmaco o da parte di un'altra sostanza, naturale o sintetica, assunta a scopo alimentare, salutistico, curativo o preventivo.
 - Le interazioni sono una delle principali fonti di problemi clinici.
- 

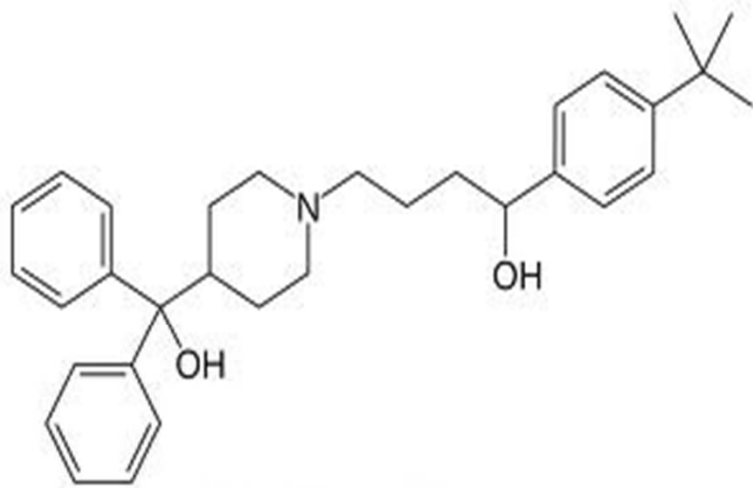


News

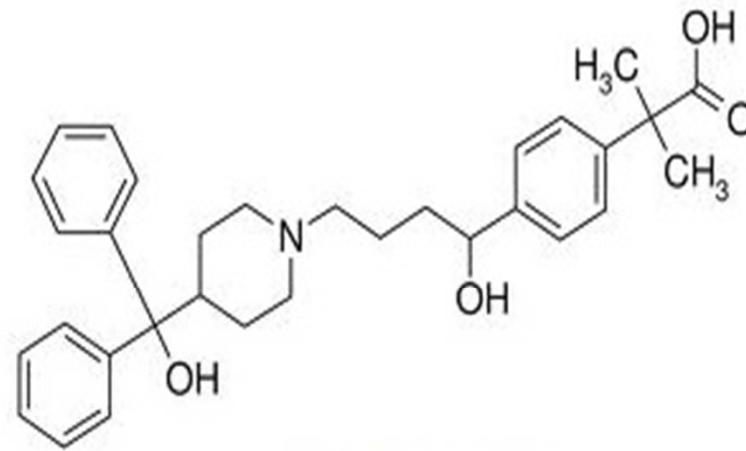
- *“Un ragazzo di 29 anni, sano e atletico, è morto dopo assunzione di **Terfenadina**, un antistaminico, insieme a succo di pompelmo. L'uomo ha bevuto due bicchieri di succo di pompelmo con la **Terfenadina**, poi è andato fuori in giardino a tagliare il suo prato, ed è morto poco dopo per arresto cardiaco. In seguito a questo evento la **Terfenadina** è stato ritirato dal mercato statunitense”.*

- 
- Ciò è accaduto perchè il Pompelmo blocca l'enzima CYP_{3A4} importante a metabolizzare la **Terfenadina** nel suo metabolita attivo, ossia le**Fexofenadina**. Ed è quest'ultimo il vero farmaco mentre la Terfenadina è estremamente tossica per il cuore. Solo in seguito a questo grave incidente si è capito che la Terfenadina (dose di 60 mg), in condizioni normali, viene quasi completamente metabolizzata a Fexofenadina, e solo 6 ng/ml rimangono a livello ematico, quota non nociva. Qualora l'enzima in questione, il CYP_{3A4} viene bloccato come nel caso del succo di pompelmo, la Terfenadina non può essere più metabolizzata e pertanto a livello ematico si ritrova una dose elevata della Terfenadina tossica per il cuore causando arresto cardiaco. E questo solo bevendo 2 bicchieri di succo di pompelmo insieme al farmaco!

Farmaco & il suo metabolita



Terfenadina



Fexofenadina

Acqua

La modalità di assunzione di un farmaco per via orale prevede essenzialmente l'uso di acqua naturale, meglio se a temperatura ambiente e in abbondante quantità, così da facilitare la dissoluzione del farmaco ed il successivo assorbimento.

Nelle persone anziane e nei bambini può essere presente un disagio accentuato dal sapore amaro o sgradevole del medicinale. In questo caso è possibile utilizzare camomilla zuccherata o succo d'arancia





*Consideriamo ora alcuni **ESEMPI** specifici di interazione tra
farmaci e alimenti, sia di tipo negativo,
sia utili al raggiungimento di un particolare effetto*

Aglio

L'aglio, assunto direttamente o consumato sotto forma di polvere, possiede importanti prerogative fitoterapiche in quanto favorisce una riduzione della pressione arteriosa e contrasta la formazione di placche aterosclerotiche. Può quindi essere associato vantaggiosamente a terapie antipertensive e normocolesterolemizzanti.



Etanolo (vino, birra, grappa...)

Il consumo di etanolo o alcool etilico (Vino, Birra, Grappa), è sconsigliato in caso di qualsiasi terapia con farmaci in quanto influenza lo stato di veglia riducendo i riflessi (in tal senso può potenziare l'effetto di tranquillanti "Benzodiazepine o Barbiturici" e di alcuni antistaminici, che danno sonnolenza quale effetto indesiderato). Esso può potenziare l'effetto irritativo degli antinfiammatori sulla mucosa gastrica e agisce come induttore di enzimi epatici metabolizzanti farmaci, provocandone un' accelerato metabolismo.

A causa della sua potenziale tossicità sul sistema nervoso è inoltre controindicato in concomitanza di terapie anticonvulsivanti.



Cola ed Energizzanti

Le bevande a base di cola ed energizzanti, come il caffè, contengono caffeina e pertanto possono interferire con i farmaci antipertensivi (in particolare beta-bloccanti) o potenziare l'effetto di antiasmatici (beta-agonisti) o analettici. Caffè, tè, cacao contengono notoriamente caffeina, che svolge un'azione neurostimolante.

E' necessario pertanto limitare o evitare l'assunzione di questi alimenti o bevande:

- nel corso di assunzione di farmaci per l'asma, come i broncodilatatori (beta-2-agonisti), di cui amplificherebbe l'attività;
- nel corso di terapie per l'ipertensione arteriosa (la caffeina produce tra l'altro un aumento della frequenza cardiaca, che alcuni farmaci invece contrastano)
- in caso di terapia con farmaci già contenenti caffeina (per esempio alcuni analgesici, antinfluenzali e antinfiammatori).



Cioccolato

L'assunzione di cioccolato va ridotta e abolita in caso di terapie anti-ulcera gastrica.

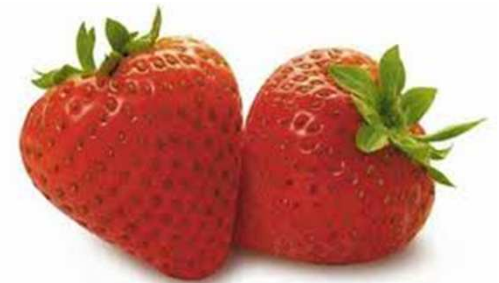
Esso potenzia l'effetto degli antidepressivi SSRI, che agiscono positivamente sul tono della serotonina (es;la Paroxetin,la Fluoxetina,la Venlafaxina,...).

E' invece sconsigliato in caso di trattamento con i MAO inibitori (per trattare la depressione), in quanto può dar luogo a crisi ipertensive.(es;Isocarbossazide,Fenelzina). La monoamionossidasi (MAO) è un enzima mitocondriale localizzato nei neuroni e in tessuti come l'intestino e il fegato. Nel neurone la MAO funziona come "la valvola di sicurezza"provvedendo a decaminare ossidativamente e inattivare tutte le molecole in eccesso di neurotrasmettitore. Farmaci inibitori MAO inibiscono non solo la MAO nell'encefalo, ma anche le ossidasi che catalizzano la decaminazione ossidativa dei farmaci e di sostanze come tiramina che si trova in alcuni cibi.



Fragole

Le fragole, oltre a essere un frutto allergizzante, stimolano anche la liberazione di istamina e sono quindi controindicate durante l'assunzione di farmaci antiallergici (antistaminici) e antiasmatici.



L'iperico (erba di San Giovanni)

L'iperico (Fitoterapico) possiede un effetto del tutto simile agli antidepressivi SSRI, ai quali pertanto non deve essere associato.



Latte e latticini

Il consumo di latte, latticini e gelati dovrebbe essere evitato in concomitanza con l'assunzione di carbone attivo, di cui potrebbero vanificare l'effetto, stimolando la fermentazione intestinale e antibiotici Come Tetracicine Cps.

Latte e derivati dovrebbero inoltre essere evitati in associazione con l'assunzione di preparati a base di acidi grassi polinsaturi, ai fini di evitare il legame di questi ultimi con il calcio.





Il succo/polpa di limone

Il succo di limone o di altri agrumi, ricco di vitamina C, migliora l'assorbimento del ferro. Si spiega così perché molti integratori a base di ferro contengono anche questa vitamina o riportano nel foglietto illustrativo il suggerimento di associarne l'assunzione a una fonte di vitamina C.



Il succo/polpa di pompelmo

Il succo di pompelmo può modificare la disponibilità di farmaci come le Statine (Simvastatina, Torvastatina,..) e i calcio antagonisti (La Nifedipina, il Diltiazem, il Verapamil). Infatti, le furanocumarine e i flavonoidi presenti possono anche interferire con l'assorbimento di alcuni farmaci, in particolare gli antibiotici.



Tiramina

L'assunzione di cibi ricchi di tiramina (formaggi, vino rosso, fegato di bovino) in pazienti trattati con I-MAO provoca un rialzo pressorio con crisi ipertensive.



Liquirizia

L'acido glicirrizico contenuto nella liquirizia può causare ritenzione di acqua e sodio e riduzione di potassio. La liquirizia è, quindi, da evitare in pazienti che assumono digossina o con scompenso cardiaco o ipertesi.



Cavoli, broccoli, rape

Una dieta con abbondanti cavoli, broccoli, cavolini di Bruxelles e rape, tutti alimenti ricchi di tiocianati, potenzia l'effetto dei farmaci antitiroidei, quali il metimazolo .






Kiwi

- Il Kiwi contiene un elevato contenuto di Serotonina che può generare un effetto sinergico quando combinato con gli SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina). Questa interazione può produrre livelli ematici di serotonina troppo elevati, provocando nel paziente stati di agitazione, confusione, mal di testa e nausea. Inoltre, il Kiwi può aumentare il rischio di sanguinamento quando assunto con alcuni farmaci quali aspirina, warfarin, eparina, antiaggreganti piastrinici ed altri FANS come l'ibuprofene, naprossene



Le Fave

Infatti, 100 grammi di semi di fave fresche, sebbene non molto calorici (contengono 56 calorie), presentano anche 20 g di carboidrati, 5 g di proteine, 2 g di fibre e.....LEVODOPA! proprio la Levodopa, il principio attivo contenuto in diversi preparati farmaceutici, usato nella terapia sintomatica del Parkinson. E' stato calcolato che 100 g di prodotto fresco possono contenere un valore variabile di Levodopa, generalmente da 50 a 100 mg. Ovviamente tale quantità non è sufficiente a curare sintomaticamente il Parkinson ma non dimentichiamo che non è corretto nemmeno un regime terapeutico con un'eccessiva quantità di Levodopa. Per questo motivo è buona pratica informare chi fa uso di farmaci contenenti Levodopa della possibile integrazione del principio attivo



L'Anice (*Pimpinella anisum* L., *Apiaceae*)

- Stata evidenziato che in presenza di anice o del suo olio essenziale si verifica un significativo aumento dell'effetto analgesico della codeina. Variazioni significative dell'attività farmacologica si è avuto anche con il diazepam, midazolam e pentobarbital. Infine, in presenza di anice è stata osservata una diminuzione dell'effetto antidepressivo dell'imipramina e della fluoxetina. Sulla base di questi risultati si può concludere che l'assunzione concomitante di prodotti dell'anice e farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale deve essere evitata a causa di potenziali interazioni.



Ora facciamo approfondimenti su due categorie di farmaci

Terapia anticoagulante orale

- La terapia antiacoagulante orale è uno dei trattamenti attualmente più diffusi per la profilassi degli eventi trombo-embolici in numerose patologie cardiovascolari.
- Il numero di pazienti che segue questa terapia in Italia si stima essere di circa un milione.
- La scoperta, lo sviluppo e l'utilizzo degli composti è iniziata nel 1916, quando si isolò l'eparina, Seguì lo sviluppo di farmaci quali warfarina e dicumarolo, utili come anticoagulanti da assumere per via orale.

Coagulazione

La coagulazione è un processo che ci protegge da una eccessiva perdita di sangue (emorragia). Due sono le vie biochimiche che danno origine al processo della coagulazione:

- la via intrinseca
- la via estrinseca

Il segnale di partenza della via intrinseca prevede l'attivazione sequenziale dei fattori XIII, XI e IX (la forma attivata è indicata con lettera "a"). Il fattore IXa provoca l'attivazione del fattore X in Xa. La via estrinseca inizia con l'attivazione del fattore VII, che a sua volta catalizza il passaggio di X in Xa. La funzione della via intrinseca è quella di mantenere l'omeostasi, mentre la via estrinseca è generata da un trauma.



Coagulazione

Qualunque sia lo stimolo iniziale, si ha attivazione del fattore X in Xa.

La cascata della coagulazione è un processo univoco, nel senso che il prodotto di ogni reazione (cioè l'attivazione di un fattore) catalizza l'attivazione del fattore successivo. I passaggi finali consistono nella conversione del fattore II (protrombina) in IIa (trombina) da parte del fattore Xa.

La trombina a sua volta catalizza la conversione del fibrinogeno in fibrina insolubile per azione del fattore XIIIa. Quest'ultimo è un enzima e catalizza la formazione di legami isopeptidici fra le catene laterali di lisina e glutammica di molecole diverse di fibrina portando ad aggregati reticolari e quindi insolubili.



Processo di coagulazione del sangue

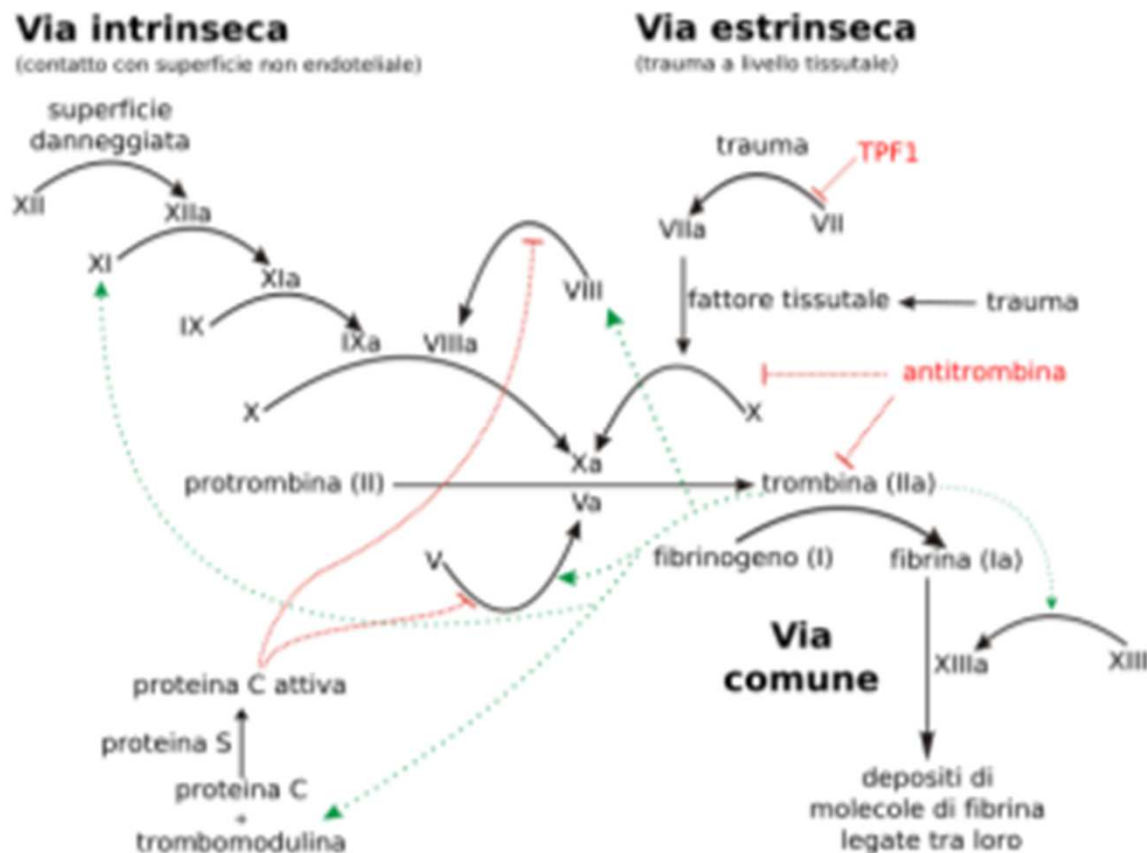


Figura 2. Processo di coagulazione del sangue



Patologie a rischio tromboembolico

Il **coagulo** è definito trombo quando aderisce alle pareti dei vasi o embolo quando può muoversi nel torrente circolatorio. Entrambi possono occludere i vasi provocando una deficienza di ossigeno e di nutrienti nei tessuti a valle.

Numerose patologie possono portare ad una condizione trombotica o trombo-embolica, con elevato rischio di mortalità e morbilità. La gravità delle patologie trombotiche è dovuta al fatto che esse interessano organi critici, quali sistema cardiocircolatorio, cervello e polmoni.

A livello cardiaco, le patologie a rischio tromboembolico comprendono infarto miocardico acuto, patologie delle valvole cardiache, angina instabile e fibrillazione atriale, oltre a complicanze di interventi cardiocirurgici (angioplastica delle coronarie e sostituzione delle valvole cardiache con protesi). In questi casi, la terapia anticoagulante ha lo scopo di prevenire l'occlusione dei vasi una volta ristabilito il flusso ematico oppure la formazione ed il distacco (embolizzazione) dei trombi.



Patologie a rischio tromboembolico

Tra le patologie del sistema vascolare vi sono la tromboembolia venosa e quella arteriosa primaria e secondaria e i disturbi alla vascolarizzazione periferica. A livello di polmoni e cervello, le condizioni più gravi sono rispettivamente l'embolia polmonare e i disturbi cerebrovascolari.

In tutte le condizioni indicate va impiegata una terapia anticoagulante. Altre indicazioni del trattamento anticoagulante comprendono la prevenzione dell'occlusione dei cateteri endovenosi o degli shunt vascolari.



Terapia anticoagulante

La terapia anticoagulante va personalizzata secondo vari fattori quali l'età e la storia clinica e farmacologica del paziente.

Lo scopo della terapia è di prevenire la formazione di trombi, perché gli anticoagulanti non sono in grado di sciogliere coaguli già formati.

Nel caso sia necessario sciogliere coaguli preformati, si deve ricorrere ai farmaci trombolitici.

La scelta posologica dei farmaci anticoagulanti rappresenta un delicato compromesso tra la riduzione della morbilità e della mortalità associate alle malattie trombotiche e il rischio di gravi emorragie causate dalla riduzione della efficienza della coagulazione stessa. Di conseguenza, i pazienti devono essere seguiti attentamente con opportuni test clinici. Prima di ogni trattamento viene valutata la capacità di coagulazione individuale, che permette di determinare le eventuali deficienze congenite – trombocitopenia, insufficienza epatica o renale, anomalie vascolari – che si potrebbero rivelare disastrose se venisse instaurata una terapia su basi empiriche.



Test di efficacia: PT

Il test più diffuso per controllare l'efficacia della terapia anticoagulante per via orale (con antagonisti della vitamina K) è la misurazione del tempo di protrombina (PT).

Esso valuta il tempo necessario perché si formi un coagulo in un campione di plasma in presenza di citrato, dopo aggiunta di tromboplastina tissutale e calcio. Nel plasma normale, il processo richiede 10-13 secondi.

A causa della variabilità degli standard di tromboplastina presenti sul mercato, i laboratori di analisi tendono ora ad esprimere il PT in termini di INR (International Normalized Ratio), calcolato secondo la formula:

$$\text{INR} = (\text{PT}_{\text{pt}} / \text{PT}_{\text{ctrl}})^{2.5}$$



Test di efficacia: PT

- dove PT pt rappresenta il PT del paziente, PTctrl il valore plasmatico di controllo e ISI l'indice di sensibilità del reagente, confrontato con uno standard internazionale, il cui valore viene fornito dal produttore per ogni lotto di tromboplastina.
- I pazienti trattati con warfarin devono avere un valore di INR tra 2,0 e 3,0. Per pazienti con protesi valvolari cardiache, si raccomanda che l'INR sia tra 2,5 e 3,5.



Warfarin

- I principali anticoagulanti con assunzione orale sono i derivati cumarinici, che hanno come capostipite il warfarin. Esso agisce inibendo l'epossido reduttasi che trasforma la vitamina K 2,3-epossido in vitamina K ridotta (vitamina K idrochinone). La vitamina K ridotta è un cofattore necessario per la carbossilazione di alcuni fattori di coagulazione: II, VII, IX e X. Quindi, il farmaco blocca sia la via intrinseca che la via estrinseca. La carbossilazione è importante affinché le proteine K-dipendenti leghino gli ioni di calcio, essenziali per il loro legame con i fosfolipidi di membrana.
- Il sale sodico del warfarin viene rapidamente e completamente assorbito per via orale e la sua biodisponibilità è del 100%. Si lega fortemente alle proteine plasmatiche cioè Albumine(95-99%) e per questo ha una lunga emivita ($t_{1/2}=15-70$ ore). Il farmaco libero, non legato alle proteine, è la forma attiva; quindi ogni altra sostanza che spiazzì il farmaco dai suoi siti di legame con le proteine fa aumentare i livelli del warfarin libero e può causare tossicità, che si manifesta si solito con comparsa di emorragie.
- L'azione del warfarin ha una latenza, dovuta al fatto che devono venire eliminati dal sangue tutti i fattori della coagulazione già presenti, mentre quelli che non sono stati carbossilati devono raggiungere livelli ematici significativi. Mediamente il ritardo si aggira sulle 5 ore per il fattore V e sui 2-3 giorni per il fattore II (trombina).



Warfarin

Di conseguenza, a causa del rapido declino della proteina C, l'effetto terapeutico è spesso preceduto da un periodo di ipercoagulazione. L'azione del warfarin termina con la sua metabolizzazione a livello epatico e intestinale. Viene metabolizzato da vari enzimi, ma soprattutto dai CYP_{2C9} e _{2C19}. Il warfarin è un composto chirale. Sebbene il farmaco sia somministrato come racemo, i due enantiomeri non hanno la stessa potenza: il CYP_{2C9} è responsabile del metabolismo dello stereoisomero S, che ha attività maggiore rispetto al composto R, che viene metabolizzato dal CYP_{2C19}. Questo porta alla formazione di 6- e 7-idrossiwarfarin, inattivi, e ad alcoli diastereoisomeri, farmacologicamente attivi, dovuti a metabolismo riduttivo. Nelle urine non si trova il farmaco come tale.



Problemi relativi alla terapia anticoagulante

I principali problemi associati agli anticoagulanti orali sono:

- finestra terapeutica molto ristretta;
- variabilità della risposta: lento metabolismo in portatori di una mutazione allelica, che porta in circa il 10% dei pazienti a range terapeutico con basse dosi (<1 mg/die);
- monitoraggio frequente in Centri Specializzati;
- emorragia dose-dipendente, che richiede la sospensione immediata dell'assunzione del farmaco e la somministrazione di vitamina K oppure di complesso protrombinico concentrato e se necessario di trasfusione di plasma fresco o congelato;
- frequenti interazioni con farmaci e alimenti.



Interazione con anticoagulanti orali

La tabella sottostante presenta i principali farmaci, prodotti di origine naturale e alimenti che possono dare interazioni con gli anticoagulanti orali.

Farmaci	Fenilbutazone, Cimetidina, Amiodarone, Antibiotici, Salicilati, Resina a scambio ionico, Barbiturici
Prodotti di origine naturale	Aluium Sativum, Ginseng, Ginkgo biloba , Ginger
Alimenti	Vino, Birra, Dieta Vegetariana, Ortaggi a foglia verde, drastici cambiamenti dietetici

Interazione con anticoagulanti orali: ETANOLO



Non esistendo possibilità di deposito per l'etanolo nell'organismo, esso deve essere rapidamente metabolizzato principalmente nel fegato (prima ad acetaldeide dall'*alcol deidrogenasi* e poi, ad acetato dall'*aldeide deidrogenasi*) **cioè dalla sistema microsomiale epatico CYP**. L'induzione di queste isoforme nei bevitori contribuisce alla stimolazione del metabolismo del warfarin con attenuazione dell'effetto anticoagulante (Cumadin 5 mg). Inoltre, l'etanolo introdotto nell'organismo favorisce la dissociazione di warfarin dall'albumina e quindi ne altera la farmacocinetica.

Aglio, Ginseng, Iperico



In letteratura sono riportati casi di emorragie per interazione tra aglio e warfarin, perché l'aglio antagonizza il fattore attivante le piastrine e sembra aumentare il tempo di coagulazione e l'INR (Hu et al., 2005).

Il ginseng riduce le concentrazioni plasmatiche del warfarin e l'INR (Hu et al., 2005).

La maggior parte delle interazioni tra iperico e farmaci è dovuta all'induzione degli isoenzimi del citocromo P₄₅₀ e dell'espressione della glicoproteina-p (Markowitz et al., 2000; Markowitz et al., 2003). In particolare, esso accelera il catabolismo del warfarin attraverso la stimolazione dell'isoenzima CYP_{1A2}, riducendo in tal modo l'efficacia della terapia anticoagulante (Yue et al., 2000; Hu et al., 2005).

Mango, Mirtillo Nero, Papaya



E' stato mostrato che il mango può interferire con warfarin e incrementare i livelli di INR in media del 38%, senza però portare ad emorragia.

Uno studio clinico ha valutato la potenziale interferenza tra il succo di mirtillo nero e il warfarin e ha concluso che l'assunzione di 250 ml di tale succo non interferisce apprezzabilmente con il warfarin nel gruppo di soggetti studiati (Li et al., 2006).

Singoli casi di interferenza sono però stati riportati: ad esempio, un paziente in terapia con warfarin ha assunto un estratto di mirtillo come coadiuvante della terapia della cataratta e ha presentato una importante emorragia gastrointestinale. Il succo di mirtillo contiene flavonoidi che inibiscono CYP_{2C9}, aumentando la concentrazione plasmatica del warfarin, con un conseguente aumento della possibilità di emorragie (Suvarna et al., 2003). Il mirtillo quindi non altera la farmacocinetica o il legame con le proteine plasmatiche del warfarin, ma la sua farmacodinamica (Mohammed Abdul et al., 2008).

La papaya sembra potenziare gli effetti del warfarin (Izzo et al., 2005).



Pompelmo, Soia, Tè verde, Zenzero



Il pompelmo (succo e polpa) è un potente induttore di CYP_{3A4} e CYP_{2C9} e diminuisce l'effetto anticoagulante del warfarin (Brandin, 2007).

E' riportato un caso di un paziente anziano in terapia cronica con warfarin, che, dopo assunzione di latte di soia, ha presentato riduzione dei valori di INR, poi ritornati alla norma dopo 2 settimane dalla sospensione dell'assunzione di questo alimento (Cambria-Kiely, 2002).



L'assunzione di tè verde è stata riportata ridurre l'INR durante terapia con warfarin, antagonizzandone quindi l'azione (Taylor & Wilt, 1999). E' possibile che questo effetto sia dovuto alla elevata quantità di vitamina K che contiene (Izzo et al., 2005; Heck et al., 2000).

Lo zenzero sembrerebbe aumentare l'attività degli anticoagulanti (Vaes & Chyka, 2000).

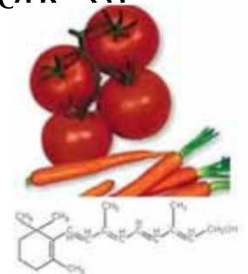


Vitamina A

La vitamina A aumenta gli effetti del warfarin e questo potrebbe condurre ad un aumentato rischio di emorragia (Harris, 1995).

Il retinolo e l'acido retinoico sono forti inibitori dei CYP_{1A1}, 2C8 e 2C19. Quindi, la vitamina A aumenta l'azione del Warfarin inibendo il suo catabolismo e incrementandone i livelli plasmatici (Yamazaki & Shimada, 1999).

Per questa ragione, durante la terapia con warfarin, è meglio evitare l'assunzione di vitamina A o l'apporto eccessivo di alimenti che la contengono.



Vitamina C

La vitamina C sembra interagire con i farmaci anticoagulanti come il warfarin.

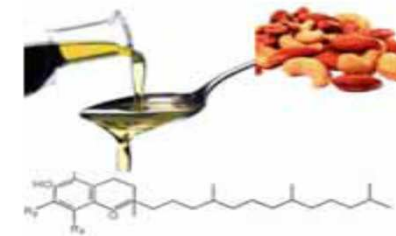
Alte dosi di vitamina C possono bloccare l'azione del warfarin, con necessità di aumento della dose per mantenerne l'efficacia. Le persone che assumono anticoagulanti dovrebbero quindi limitare l'assunzione di vitamina C a un grammo al giorno (Hendler & Rorvik, 2001).



Vitamina E

La vitamina E (alfa-tocoferolo) è in grado di interferire con l'aggregazione piastrinica, grazie alla sua capacità di inibire la produzione di perossido di idrogeno nelle piastrine (Pignatelli et al., 1999). Su tale base, si può ipotizzare un effetto additivo tra alfa-tocoferolo e farmaci che interferiscono con la coagulazione del sangue quali warfarin, eparina e acido acetilsalicilico.

La somministrazione concomitante di vitamina E (400 UI/die) e di warfarin può in effetti aumentare l'INR e incrementare il rischio di emorragie (Corrigan & Ulfers, 1981).



Vitamina K



La vitamina K è necessaria per permettere l'attivazione della protrombina e dei fattori VII, IX e X. La vitamina K è un cofattore della glutammato carbossilasi, che permette la conversione del glutammato in gamma-carbossiglutammato. La gamma-carbossilazione conferisce la capacità di legare ioni calcio (Bügel, 2008).

Gli anticoagulanti orali agiscono come detto interferendo con il meccanismo d'azione della vitamina K. L'assunzione di alimenti ricchi di vitamina K va ridotta o eliminata, in quanto l'apporto troppo elevato di questa vitamina può compromettere l'efficacia della terapia degli anticoagulanti (Capasso et al., 2000).

Tra questi alimenti vi sono:

vegetali a foglia larga (lattuga, spinaci, cime di rapa), fegato, prosciutto cotto, soia, cavolo rosso, cràuti, cavolfiore, broccoli, bietola.

Dati recenti hanno dimostrato che anche i supplementi multivitaminici da banco contengono sufficiente vitamina K₁ per alterare significativamente i parametri della coagulazione (Rohde et al., 2007).



I calcio-antagonisti

una classe di molecole largamente diffusa nella terapia di varie patologie principalmente cardiovascolari.

Si riporta in tabella una sintesi degli effetti di vari alimenti ed estratti naturali sull'attività di questa classe di farmaci.



Tabella calcio -antagonisti

Alimento	Interazione
Alcool, Vino, Birra, Grappa	Potenzia lo stato patologico di ipertensione arteriosa e gli effetti e gli effetti avversi delle 1,4 diidropiridine
Aglione	Potenzia l'effetto ipotensivo dei calcio - antagonisti
Arancia	Potenzia l'effetto dei farmaci ipotensivi
Caffè	Potenzia lo stato patologico di ipertensione arteriosa
Camomilla	Inibitori citocromo p450 con tossicità per molti farmaci tra cui calcio -antagonisti
Cioccolato fondente	Potenzia l'effetto dei farmaci ipotensivi
Cipolla	Potenzia l'effetto dei farmaci ipotensivi e diuretici
Ginkgo	Induttore enzimatico CYP ₃ A ₄ , CYP ₂ E ₁ , CYP ₂ C ₁₉ , CPY ₁ A ₂ Potenzia Nifedipina, Diltiazem

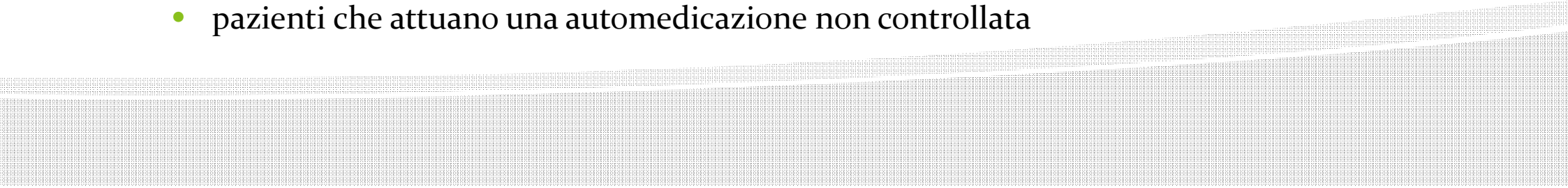


Tabella calcio -antagonisti

Alimento	Interazione
Iperico	Diminuisce effetto di Nifedipina e Verapamil
Liquirizia	Potenzia lo stato patologico di ipertensione arteriosa (stimolante) e i diuretici
Mirtillo	Sinergia con gli ipotensivi
Tè Verde	Potenzia gli effetti dei calcio-antagonisti e dei diuretici
Peperoncino	Potenzia l'effetto dei farmaci ipotensivi
Pompelmo	Aumenta la biodisponibilità dei calcio-antagonisti (Nifedipina, Verapamil)
Zenzero	Possibile riduzione dell'attività dei farmaci metabolizzati da CYP _{1A2} e CYP _{3A4}



Categorie esposte a un maggior rischio di interazioni farmaco-nutrienti

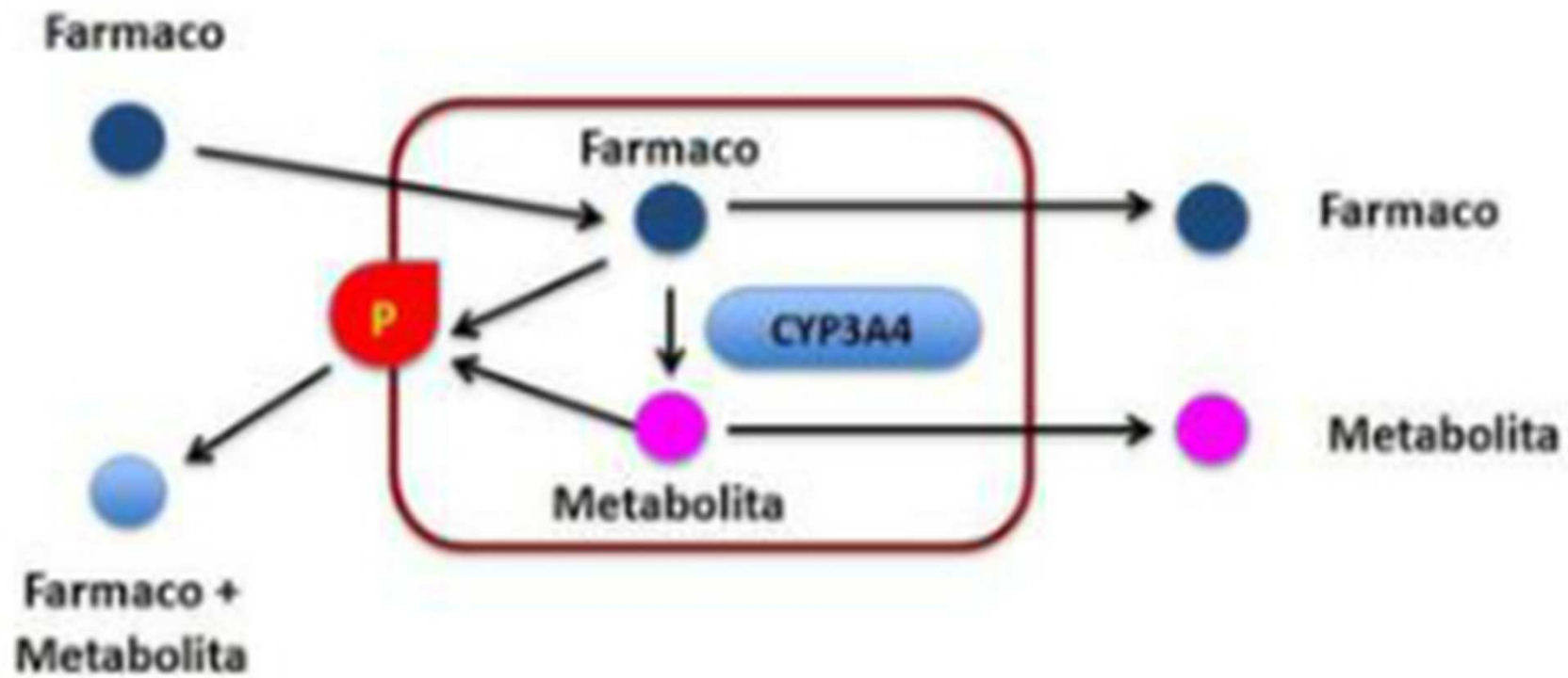
- donne in gravidanza e durante l'allattamento
 - bambini e anziani
 - pazienti in attesa di interventi chirurgici con anestesia generale
 - pazienti diabetici
 - pazienti con malattie cardiovascolari
 - pazienti oncologici
 - pazienti trapiantati
 - pazienti che attuano una automedicazione non controllata
- 



BIBLIOGRAFIA

- 1. *Blumberg & Couris, 1999*
- 2. *Paoletti et al, 2001*
- 3. *Garattini & Nobili, 2009*
- 4. *Alonso-Apperte & Varela-Moreiras, 2000*
- 5. *McCabe, 2004*
- 6. *Firenzuoli, 2008*
- 7. *Williams & Lemke, 2005*
- 8. *Regitz-Zagrosek et al., 2008*
- 9. *Baciewicz et al., 2008*
- 10. *Galli et. al, 2008*
- 11. *Goodman & Gilman, 1997*
- 12. *Clementi et al, 2006*
- 13. *Lin & Lu, 1998*
- 14. *Halpert, 1995*
- 15. *Ortiz de Montellano, 1995*
- 16. *Guengerich, 1997*
- 17. *Brahma, 1999*
- 18. *Zevin & Benowitz, 1999*
- 19. *Loguercio et al, 1996*
- 20. *Okey, 1990*
- 21. *Tindberg & Ingelman-Sundberg, 1996*
- 22. *Von Bahr et al., 1998*
- 23. *Parke, 1999*
- 24. *Philpot, 1991*
- 25. *Nelson et al., 1993*
- 26. *Gonzalez, 1992*
- 27. *Parkinson, 1996*
- 28. *Kallow, 1992*
- 29. *Melmon & Morelli's, 1992*
- 30. *Daly et al., 1993*
- 31. *Meyer, 1994*
- 32. *Bertilsson & Dahl, 1996*
- 33. *Aithal, 1999*

Interazioni





Le Isoforme enzimatiche del CYP₄₅₀

- Tra le forme isoenzimatiche, il citocromo CYP_{3A4} è sicuramente il più importante e il più diffuso a livello epatico ed intestinale ed è responsabile del metabolismo ossidativo della maggior parte dei farmaci noti. Basti pensare che il CYP_{3A4} da solo è responsabile del 60% dei fallimenti terapeutici dei farmaci attualmente disponibili