

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE.
INTERACȚIUNI MEDICAMENT- ALIMENT
(CA FACTORI DE IMPACT ASUPRA BIODISPONIBILITATII)

ASTINENTA E PRINCIPALE MEDICINA !
(Cumpătarea e cel dintâi medicament !)

CONSIDERAȚII GENERALE

Noțiunile de Biofarmacie oferă posibilitatea înțelegerii problemelor complexe ale medicamentelor, de la concepere și fabricație până la eliberarea către pacienți și utilizarea de către aceștia în deplină siguranță.

Medicina moderna este practicata adesea de parca organismul ar fi o masina compusa din “piese” independente; de cele mai multe ori, un specialist trateaza bolnavul strict, pe domeniul sau, fara a privi in ansamblu problema sanataii pacientului. Corpul uman este insa o entitate unica, in care toate partile sunt interdependente si intr-un permanent echilibru, astfel ca abordarea bolii precum si a medicatiei instituite ar trebui sa se realizeze multidisciplinar.

Medicamentele, odata introduse in terapeutica, intra in folosinta larga, ceea ce permite asamblarea unui numar mare de informatii privind eficacitatea terapeutica reala, indicatiile, reactiile adverse, interactiunile medicamentoase, costul tratamentului.

In fapt evaluarea clinica, inceputa inaintea introducerii in terapeutica, se prelungeste pe tot parcursul utilizarii in practica clinica, alcatuind o ultima etapa de studiu a medicamentului. Numarul mare de observatii clinice, in conditiile concrete ale practicii medicale, permite extragerea unor aspecte reale, cu valoare stiintifica, care consolideaza datele obtinute in cursul evaluarii, mai riguroase, dar cu oarecare caracter de artificialitate, care caracterizeaza investigarea dinaintea autorizarii medicamentului. Evaluarea clinica realizata inaintea autorizarii medicamentelor noi, nu poate rezolva in totalitate, problema reactiilor adverse la om si cu atat mai putin a interactiunilor medicamentoase, pe de o parte datorita numarului limitat de bolnavi studiati, pe de alta parte datorita timpului relativ scurt al cercetarii. De asemenea, cercetarile clinico-biologice, observatiile clinice, aduc precizari importante in conditiile utilizarii medicamentului

pentru tratarea stărilor patologice pentru care a fost conceput, precum și asupra particularităților de reacție individuală, ca și asupra unor interacțiuni medicamentoase.

Medicamentele administrate pe diferite căi, se absorb și ajung în sânge, după care se distribuie către țesuturile unde acționează, către organele de epurare - mai ales ficat și rinichi, eventual către țesuturile de depozitare. Ultimul act, epurarea, cuprinde în proporții diferite procese de biotransformare chimică și de excreție.

Marea majoritate a medicamentelor sunt administrate pe cale orală. O multitudine de factori pot influența activitatea medicamentelor administrate per os; unii factori tin de medicament, alții de pacient și de particularitățile de funcționare ale tractului gastro-intestinal al acestuia și nu în ultimul rând de momentul administrării și prezența sau absența altor medicamente sau a alimentelor.

Cunoașterea biodisponibilității medicamentelor, din formele farmaceutice de administrare, are o deosebită importanță pentru terapeutică. Corelarea biodisponibilității generale a medicamentului cu timpul de administrare al medicamentului într-un concept cronofarmacocinetic precum și cu interacțiunile medicamentului (interacțiuni medicament – medicament, interacțiuni medicament – aliment), ca factori de impact asupra biodisponibilității, completează tabloul înțelegerii.

Interacțiune: forma de legătură a obiectelor, a fenomenelor, etc., manifestată printr-o influențare, condiționare sau acțiune cauzală reciprocă.

INTERACȚIUNI MEDICAMENT- MEDICAMENT

Terapia medicamentoasă constituie baza tratamentului majorității îmbolnăvirilor și rezultă din gândirea medicului, fiind o concluzie de etapă, sau una finală a acțiunii medicale, care începe cu anamneza și se termină în cele mai multe cazuri cu înmânarea rețetei.

Terapia medicamentoasă, în prezent, se bazează pe o cunoaștere temeinică a farmacodinamiei, pe cunoașterea acțiunii substanțelor medicamentoase asupra organismului, asupra diferitelor funcții perturbate ale acestuia. De cele mai multe ori terapia medicamentoasă folosește asocieri de două sau mai multe medicamente, fie datorită efectului benefic al unei asocieri, fie datorită nevoii de a trata mai multe afecțiuni prezente concomitent la un pacient; însă, nu puține sunt cazurile, când diferitele afecțiuni sunt tratate de medici diferiți, fiecare pe

specialitatea sa, fără să se țină cont sau fără să se știe de prescripția recomandată de celălalt medic, neputându-se astfel evita posibilele interacțiuni.

Interacțiunile medicamentoase reprezintă o sursă majoră de accidente sau de eșecuri terapeutice, mai ales în situații de polimedicație.

Mecanismele farmacocinetice care pot induce interacțiuni medicamentoase sunt mai dificil de prevăzut de către clinicieni decât interacțiunile farmacodinamice care pot fi anticipate pe baza acțiunii farmacologice a medicamentelor administrate. Interacțiunile medicamentoase (IM) de ordin farmacocinetic care pot să apară la asocierea medicamentelor, pot avea consecințe importante pentru efectele farmacologice, respectiv pentru eficacitatea terapeutică sau pentru reacțiile adverse, cunoscând că modificările farmacocinetice influențează disponibilul de substanță la locul de acțiune. Interacțiunile medicamentoase de ordin farmacocinetic pot avea loc la nivelul proceselor de absorbție, distribuție, metabolizare sau eliminare.

În trecut, asocierile medicamentoase nu aveau în mod obișnuit consecințe, majoritatea substanțelor folosite fiind puțin active. În medicina modernă care dispune de un număr mare de medicamente cu potență și intensitate de acțiune înalte, asocierile medicamentoase au căpătat valențe noi, fiind descrise numeroase interacțiuni, unele cu consecințe pozitive, altele dăunătoare. Cunoașterea acestor interacțiuni este necesară pentru a crește performanțele terapeutice și pentru a reduce gravitatea și frecvența reacțiilor adverse.

Interacțiunile medicamentoase reprezintă modificări ale farmacocineticii și/sau farmacodinamiei unei substanțe medicamentoase de către un alt medicament administrat simultan sau succesiv.

Interacțiunile medicamentoase pot prezenta risc terapeutic, mai mult sau mai puțin grav și în consecință ele trebuie evitate, atunci când se cunosc; dacă apar totuși, trebuie să se intervină dependent de mecanismul lor, pentru a înlătura cât mai repede consecințele, cel mai adesea efecte secundare sau toxice.

Cel puțin teoretic, trebuie admis, ca orice medicament reprezintă o substanță toxică, în măsura în care acesta reclamă un efort metabolic necesar procesului de transformare, de adaptare a sa la organism, de însușire a efectului terapeutic. De asemenea, având în vedere dezvoltarea impetuoasă a chimiei farmaceutice, apariția unor medicamente din ce în ce mai active dar și cu multe efecte adverse, se impune ca medicul practician în momentul în care formulează o prescripție medicamentoasă, să țină cont în asocierea pe care o face, pe lângă eventualele incompatibilități și

de sumarea unor efecte adverse, precum și de interacțiunile medicament-medicament, medicament-aliment, posibile.

Interacțiunile medicamentoase pot apărea înaintea pătrunderii medicamentelor în organism, ca urmare a unor fenomene de ordin fizico – chimic, sau după pătrundere, ca urmare a unor interferențe de ordin farmacocinetic sau farmacodinamic. Medicul practician și farmacistul trebuie să cunoască din ce în ce mai multe noțiuni privind asocierea medicamentelor (al căror număr se afla în permanentă creștere) și a posibilelor interacțiuni și incompatibilități.

Interacțiunile sau incompatibilitățile în vitro, se datoresc unor fenomene de ordin fizico-chimic: precipitare, complexare, hidroliza, lichefiere, efervescentă, etc. În trecut, când farmacistul prepara asociații medicamentoase complexe, prescrise magistral, problema incompatibilităților se punea frecvent, acestea putând determina modificarea proprietăților terapeutice sau realizarea unor forme farmaceutice necorespunzătoare. Odată cu dezvoltarea industriei farmaceutice, s-a lărgit considerabil sfera medicamentelor tipizate, preparate de industrie (specialități farmaceutice), care au luat locul preparatelor magistrale, incompatibilitățile fiind practic rezolvate înainte ca medicamentele să ajungă în farmacie.

Incompatibilitățile sunt actualmente frecvente pentru soluțiile injectabile, în condițiile în care aceste se amestecă în seringă pentru a fi administrate, sau se prepară acele „cocktailuri” pentru administrarea i.v., cu glucoză, antibiotice, vitamine, electroliți, hidrolizate proteice, s.a.m.d. și când pot surveni complexări, precipitări, oxidări, etc, care au drept rezultat inactivarea unuia sau mai multor componente, sau care fac imposibilă administrarea. Aceste aspecte, mai mult sau mai puțin cunoscute impun limitarea, în măsura posibilului, a amestecurilor medicamentoase în seringă sau în flaconul de perfuzie.

Exemple:

- se va evita, în general, asocierea medicamentelor în seringă/perfuzie, cu soluții de aminoacizi sau sânge integral;
- se va evita asocierea cu alte medicamente în seringă/perfuzie a ampicilinei sodice, kanamicinei sulfat, gentamicinei sulfat, eritromicinei lactobionat, vitaminei k, aminofilinei, s. a;
- se va evita, în general, asocierea medicamentelor (ex: cefalosporine, tetraciline) cu soluții de gluconat de calciu, soluții perfuzabile de bicarbonat de calciu, asocieri care au ca rezultat precipitarea și inactivarea;

Aspectul complianței pacientului și realizării ușurinței în administrare, poate fi rezolvat, prin injectarea acestora printr-un tub lateral/branula/cateter, în cazul soluțiilor perfuzabile/injectabile.

Actual, sunt demonstrate o serie de interacțiuni farmacocinetice, unele de mare însemnătate pentru terapeutică. Totuși, în acest domeniu, există o tendință de exagerare, derivată din considerente pur teoretice, din generalizarea datelor valabile pentru o substanță, la întreaga grupă terapeutică, sau din transpunerea, fără discernământ, a rezultatelor unor cercetări experimentale, de la animalele de laborator, la om.

Factori de risc

- Pacienții cu politerapie (mai mult de patru medicamente administrate concomitent) prezintă un risc crescut pentru apariția de RA.
- Numărul mare de medici prescriptori pentru același pacient.
- Vârsta înaintată (farmacocinetica și farmacodinamie modificată).
- Copii cu vârsta mai mică de 5 ani (sistemul metabolic enzimatic nu a ajuns la maturitate).
- Prezența unor infecții sau unor afecțiuni acute.
- Utilizarea medicamentelor cu indice terapeutic îngust (digoxina; acenocumarolul).
- Polimorfismul genetic (care poate afecta sistemul enzimatic al CYP450; de ex. 8% din caucazieni au un deficit genetic de CYP2D6).

Mecanismul cel mai des incriminat în apariția interacțiunilor medicamentoase, este cel de inhibare a metabolizării medicamentului (interacțiunile medicamentoase cele mai frecvente și cu consecințe clinice). Acest mecanism vizează izoenzimele citocromului P450 (mai ales șase dintre acestea implicate în metabolizarea xenobioticelor):

- 3A4 (metabolizarea eritromicinei, corticosteroizi, antagoniști de calciu, statine, carbamazepinei, s.a.);
- 2C9 (metabolizarea amitriptilinei, statinelor, fenitoinii, warfarinei, s. a)
- 1A2 (metabolizarea xantinelor, warfarinei, s.a.);
- 2C19 (metabolizarea diazepamului, omeprazolului, s.a.);
- 2D6 (metabolizarea codeinei, haloperidolului, paroxetinei, risperidonei, imipraminei, s.a.);
- 2E1 (metabolizarea oxidativă a paracetamolului, alcoolului, izoniazidei).

Unele din aceste medicamente pot inhiba competitiv metabolismul altora (izoenzima comună implicată în metabolizare), rezultatul fiind exacerbarea activității farmacodinamice a celui de al doilea medicament.

Stimularea producției de enzime ale CYP450 de către unii agenți terapeutici (inducție enzimatică), determina metabolizarea accelerată a altor medicamente metabolizate de aceeași enzimă.

Pe lângă reacțiile adverse, interacțiunile medicamentoase pot avea ca rezultat și diminuarea sau pierderea eficacității medicamentului.

Exemple:

- utilizarea concomitentă de AINS și antihipertensive (beta-blocante, diuretice tiazidice, sau inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei), poate determina pierderea acțiunii antihipertensive;
- asocierea contraceptivă orale – peniciline, tetraciline, fenobarbital → scăderea efectului contraceptiv;
- asocierea AINS – corticosteroizi → risc crescut de sângerări gastro-intestinale;
- anticoagulante cumarinice (Trombostop; Sintrom-4; Acenocumarol) asociate cu antibiotice (amoxicilină; claritromicina; doxiciclina) → risc crescut de hemoragii;
- asocierea ketoconazol – IPP (inhibitori ai pompei de protoni: omeprazol; pantoprazol, s.a.) → reducerea absorbției ketoconazolului;
- asocierea clopidogrel (Plavix) – omeprazol, esomeprazol → scade efectul clopidogrelului, risc crescut de tromboze.

În multe cazuri, prin cunoașterea căii de metabolizare a unui medicament se pot evita interacțiunile medicamentoase, fie prin ajustarea dozei (asocierea digoxin-verapamil), fie prin înlocuirea unui medicament cu altul. Exemplu: înlocuirea lovastatinei cu pravastatina în cazul asocierii la un pacient cu amiodarona (lovastatina fiind metabolizată prin intermediul CYP3A4, izoenzima asupra căreia amiodarona acționează inhibitor).

Interacțiunile medicamentoase potențiale descrise în literatura de specialitate nu se manifestă clinic în fiecare caz; de importanță clinică sunt interacțiunile medicamentoase care au ca rezultat reacții adverse sau chiar schimbări ale efectului terapeutic.

Pentru că nu se pot prevedea toate interacțiunile posibile (și nici nu se cunosc în totalitate, domeniul fiind vast), în principiu este necesar să se evite administrarea a două sau mai multe

medicamente concomitent, cu excepția unor situații bine justificate, utilizând scheme sau asocieri fundamentate pe date de farmacologie și verificate.

Cuprinderea și rezolvarea completă a interacțiunilor și incompatibilităților care pot să apară la administrarea simultană a medicamentelor, este o sarcină nerezolvată, fiind însă necesare cunoștințe cât mai temeinice privind rezultatele asociațiilor medicamentoase, a interacțiunilor și efectelor acestora asupra răspunsului terapeutic.

INTERACȚIUNI MEDICAMENT- ALIMENT

“Pe mai multi i-a omorât cina, decat i-a însanatosit Avicenna”

(proverb din Lumea araba)

Avicenna = Ibn-Sina = celebru filozof și medic persan din Evul Mediu

Alimentele pe care le consumăm conțin diferite substanțe nutritive, fiecare îndeplinind anumite funcții/roluri în organism; unele construiesc și repară țesuturi care sunt componentele organismului nostru (ex. oasele, mușchii, pielea, părul, dinții, unghiile, s.a.m.d.) altele furnizează energie și/sau elimină toxine care dacă nu ar fi eliminate ar fi un pericol pentru organism, s.a.m.d.

Tot ce ingerăm poate să interacționeze cu altceva; medicamentele administrate pe cale orală au același parcurs în sistemul digestiv ca și alimentele. În producerea interacțiunilor medicament - aliment, intervin proprietățile fizico-chimice ale moleculelor de medicament, calitatea și compoziția alimentatiei, ordinea în care sunt ingerate medicamentele și alimentele, intervalele de timp între acestea, s.a.m.d., astfel ca, se impune din ce în ce mai imperios, pe perioada administrării unui medicament, un control strict al dietei în vederea eficientizării terapeutice a tratamentului. La rândul lor, alimentele, sunt tot niște substanțe chimice și odată ajunse în organism, sunt supuse unor complicate procese biochimice, necesare și inevitabile, legate de menținerea vieții.

Indiferent că sunt produse naturale sau de sinteză chimică, medicamentele și alimentele odată ajunse în organism interacționează cu o serie de molecule endogene, numite molecule receptoare sau receptori farmacologici. Aceste interacțiuni sunt multiple și se pot manifesta atât farmacodinamic cât și farmacocinetic, dar este greu de stabilit și cu certitudine, care sunt regulile care guvernează asemenea interacțiuni.

Influenta alimentelor asupra eficacitatii si tolerantei medicamentelor este dificil de prevazut pe baza consideratiilor teoretice sau experimentelor “in vitro”.

Majoritatea datelor disponibile se bazeaza pe studii farmacocinetice, pe animale de laborator si pe voluntari sanatosi, la care medicamentele au fost administrate cu sau fara alimente; de obicei se determina C_{max} , t_{max} si aria de sub curba (AUC). Influenta alimentelor, statistic semnificativa, este frecvent demonstrata, dar efectele clinice semnificative sunt rare.

In comportarea metabolica fata de medicamente, exista deosebiri cantitative si calitative intre om si alte specii. In general, la om, enzimele oxidative microzomiale, sunt mai putin active decat la alte mamifere, probabil datorita capacitatii mai slabe de a reduce citocromul P450. Deosebirile dintre specii, arata dificultatea de a transpune datele farmacocinetice de la animalele de laborator la om. Interacțiunile aliment - medicament care au fost studiate exclusiv pe animale de laborator nu pot fi extrapolate ca generalități, deoarece apar diferențe interindividuale în cadrul aceleiași specii, fără să vorbim de diferențele ce apar între specii diferite. De altfel, nutriția acestor animale este fundamental distinctă de cea a oamenilor și nu întotdeauna este ușor de a reproduce, în virtutea existenței lor, varietatea nutrimentelor, a aditivilor și a poluanților, toate fiind co-prezente în alimentația curentă a omului.

Conform studiilor clinice asupra interacțiunilor medicament-aliment, o problemă importantă ce iese în evidență este eterogenitatea obiceiurilor alimentare, de altfel foarte bine definite în cazul fiecărui individ care trăiește în condiții normale. O altă problemă ar fi existența numeroaselor situații particulare ale dietei (obezitate, diabet zaharat, hipertensiune arterială, sarcină, s.a.).

Impactul acestor interacțiuni asupra eficacitatii medicamentelor ar fi mai corect documentat prin studii asupra pacienților reprezentativi pentru populația tinta de tratat.

Unele cercetări au evidențiat anumite interacțiuni medicament-aliment administrând substanța farmacologică activă concomitent cu un așa numit „*standard breakfast*”. Însă și aici problema care se ridică este constanța compoziției, a conținutului dietei, deoarece se recomandă ca „*standard breakfast*” să respecte principiile alimentației echilibrate. Dar pentru o mai mare obiectivitate, aceste meniuri trebuie să reflecte obiceiurile alimentare ale colectivității din care provine grupul care este investigat.

Interpretarea rezultatelor asupra interacțiunilor medicament-aliment este în multe cazuri dificilă și se pune problema dacă rezultatele pot fi atribuite unei interacțiuni de acest fel sau este secundară unei probleme nutriționale. Numeroase medicamente pot interfera procesele absorbției

și digestiei principiilor nutritive, inducând astfel carențe nutriționale în vitamine și oligoelemente. În celălalt sens și alimentele pot interfera metabolismul, biodisponibilitatea și eliminarea medicamentelor.

Eventualele stări patologice ale unui individ pot, de asemenea, să modifice cursul normal al unei interacțiuni față de cel care se produce la subiecții sănătoși. Din acest punct de vedere se dispune de puține informații, dar se știe că pacienții cu disfuncții renale și/sau hepatice prezintă un risc crescut al incidenței interacțiunilor aliment-medicament. Pe de altă parte, bolile cronice pot duce la malnutriție prin diminuarea aportului alimentar și prin modificări la nivelul umorilor organismului, ceea ce induce modificări ale biodisponibilității medicamentelor.

Există numeroase cercetări care semnalează că la copiii foarte mici și la bătrâni riscul interacțiunilor este mult mai crescut. La copii, riscul apariției interacțiunilor aliment-medicament este crescut deoarece mecanismele de apărare sau de detoxifiere nu sunt suficient de dezvoltate. La bătrâni frecvența interacțiunilor este mai ridicată; acestea sunt rezultatul diverselor disfuncții mai mult sau mai puțin grave, dar și pentru că la aceștia se administrează o diversitate mai mare de medicamente. Evident, cu cât numărul medicamentelor este mai ridicat, cu atât este mai mare posibilitatea producerii interacțiunilor cu anumite componente ale alimentelor.

O altă problemă prezentă în discutarea interacțiunilor aliment-medicament, este dependența directă între intensitatea acestor interacțiuni și dozele medicamentelor, precum și de cantitatea de aliment ingerată, ceea ce presupune dificultăți suplimentare, deoarece se știe că este ușor și accesibil să calculăm doza unui medicament, dar în cazul alimentului sau al unui component de-al său este aproape imposibil de determinat o doză (în cazul în care poate fi vorba de așa ceva).

În cazul modificărilor psihologice ale organismului pot apărea, implicit, și variații ale farmacocineticii și farmacodinamicii substanțelor active și de aceea trebuie să se țină seama de starea nutrițională pentru a optimiza dozajul și prescrierea medicamentelor. Deci, biodisponibilitatea formelor medicamentoase orale va fi dependentă de calitatea, compoziția și/sau cantitatea alimentelor ingerate.

La nivel molecular, alimentația este un factor de variabilitate a activității medicamentelor. Printre modificările cele mai importante și de luat în considerație sunt cele care au loc la nivelul fixării moleculelor de principii active pe proteine. Într-adevăr, legarea de o proteină este, pentru un medicament administrat, un factor modulant al concentrației sale sub formă liberă și în același timp al difuziei tisulare și implicit, al activității sale farmacologice. Astfel, hipalbuminemia

determinată de malnutriție poate avea importante efecte farmacologice, în special pentru medicamentele cu nivel crescut de legare de albumine, cele mai multe având astfel un nivel ridicat de saturare. Pentru medicamentele cu lipsă a clearance-ului intrinsec, cea mai mică modificare duce la variația coeficientului de eliminare renală.

Cuprinderea și rezolvarea completa a interacțiunilor și incompatibilităților care pot să apară, este o sarcină nerezolvată, fiind însă necesare cunoștințe cât mai temeinice privind rezultatele asociațiilor medicamente-alimente, a interacțiunilor și efectelor acestora asupra răspunsului terapeutic.

Interacțiunile farmacocinetice sunt cele mai frecvente și, în cele mai multe cazuri, cele mai dificil de prevăzut. Alimentele pot modifica absorbția, distribuția, metabolizarea și excreția medicamentelor. În același timp, administrarea medicamentelor poate modifica absorbția nutrienților sau utilizarea lor de către organism. Se manifestă:

- a) La nivelul absorbției medicamentului
- b) La nivelul distribuției medicamentului
- c) La nivelul metabolizării medicamentului
- d) La nivelul eliminării medicamentului.

Interacțiuni farmacocinetice la nivelul absorbției

Între aspectele farmacocinetice demne de luat în seamă, o importanță deosebită o are absorbția, nivelul principal la care are loc majoritatea interacțiunilor aliment-medicament, pentru că, cel mai frecvent alimentele vin în contact cu medicamentele în cazul administrării orale.

În producerea interacțiunilor medicament-aliment, intervin proprietățile fizico-chimice ale medicamentului, calitatea și componenta alimentației, ordinea în care acestea sunt ingerate precum și intervalele de timp dintre acestea.

Medicamentele, în general, se absorb mai bine pe stomacul gol/pe nemancate și sunt numeroase situațiile când se indică, pentru un efect terapeutic maxim, administrarea înainte de masă; pentru situațiile în care medicamentele sunt iritante pentru mucoasa gastrică (antiinflamatorii nesteroidiene, tetraciline, s.a.m.d.) se indică administrarea postprandială.

Medicamentele care se administrează pe cale orală, sunt de regulă forme farmaceutice solide: comprimate, capsule, etc. și drept urmare, administrarea se face cu apă; apa ingerată odată cu medicamentele ajută la dezagregarea și dizolvarea formelor farmaceutice solide, crescând totodată viteza de golire a stomacului precum și absorbția intestinală.

Studiile clinice pentru evaluarea medicamentelor înainte de autorizarea de punere pe piață recomandă ca forma farmaceutică solidă să se administreze cu 200-250 ml apă, dar ulterior se omite (în general) această precizare și nici nu există studii care să demonstreze științific influența cantității de apă ingerate asupra efectului medicamentului administrat per os; privind din această perspectivă, pacienții ar trebui să fie încurajați să-și administreze medicamentele orale cu această cantitate de 200-250 ml apă, cantitate care a fost utilizată și atunci când s-au definit proprietățile clinice ale medicamentului.

Interacțiunile medicament-aliment pot determina modificări ale cantității de principiu activ absorbită, în unele cazuri, iar în altele, se modifică viteza de absorbție; modificarea absorbției se traduce, în general, printr-o creștere sau descreștere a eficacității terapeutice a medicamentelor.

Absorbția medicamentelor și a alimentelor poate fi modificată de variația condițiilor fiziopatologice de la nivelul diferitelor segmente din tractul gastro-intestinal, iar în ceea ce privește absorbția medicamentelor, aceasta poate fi variabil influențată și de către alimente. Din acest punct de vedere medicamentele se împart în trei grupe:

□ Medicamente a căror absorbție nu este influențată de alimente; exemple:

amoxicilina, doxiciclina, tolbutamid, oxazepam, metronidazol, prednison, s.a., biodisponibilitatea lor nefiind afectată de prezența simultană a alimentelor (în stomac) sau a produsilor de digestie și metabolizare a principiilor active la nivelul locurilor de absorbție.

□ Medicamente a căror absorbție este crescută de alimente; exemple:

- carbamazepina, fenitoina, nitrofurantoina, ciclosporina, și alte comprimate se absorb mai bine dacă se administrează la sfârșitul mesei;

- absorbția riboflavinei, griseofulvinei, sulfametoxidiazinei este superioară când se administrează cu alimente bogate în grăsimi, care stimulează secreția biliară;

- din contra, în cazul albendazolului și mebendazolului, absorbția sporită de grăsimile alimentare poate crește riscul toxic.

În general însă, medicamentele administrate în timpul mesei se absorb cu întârziere. Menținerea alimentelor în stomac timp de 2-3 ore face ca efectul să apară mai târziu, ceea ce este dezavantajos atunci când se administrează o singură doză și se dorește un efect rapid (de exemplu când se folosesc paracetamol sau acid acetilsalicilic în scop analgezic, de asemenea în cazul hipnoticelor sau antihistaminicelor); funcție de caz, în aceste situații se recomandă ca administrarea să se facă cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin 2 ore după masă.

În condițiile administrării cronice, întârzierea absorbției nu are importanță. De aceea, la reumatici se recomandă ca antiinflamatoarele nesteroidiene să fie administrate la sfârșitul mesei, efectul nu e modificat, iar alimentele protejează mucoasa de efectul iritant.

Medicamente a căror absorbție este scăzută de alimente; exemple:

- administrarea cu lapte sau produse lactate a tetraciclinelor micșorează considerabil absorbția ca urmare a formării de chelați neabsorbabili;
- tot produsele lactate scad disponibilitatea pentru absorbție a unor fluochinolone ca ciprofloxacina, lomefloxacina;
- absorbția ferului medicamentos este diminuată de prezența acidului citric, calciului, acidului lactic sau a proteinelor în exces;
- furosemidul, unele antibiotice (rifampicina, unele penicilinele orale, lincomicina), unele citostatice (mercaptopurina, metotrexatul, s.a.), au o absorbție diminuată, ca urmare a micșorării numărului de molecule disponibile pentru absorbție;

Studiile asupra efectelor reciproce care pot fi exercitate de către medicamente și alimente asupra diferitelor funcții ale organismului pot fi considerate recente. În prezent, se recunoaște necesitatea de a stabili o metodologie de studiu a eventualelor interacțiuni medicament - aliment, studii efectuate atât pe animale de laborator, cât și studii clinice, deși se știe că această metodologie nu este ușor de stabilit și nici de urmat în toate cazurile.

Hotărârea nr. 21/22.05.2006 referitoare la aprobarea Ghidului pentru elaborarea raportului de evaluare privind documentația clinică, adoptată de Consiliul Științific al A.N.M. în capitolul II.1.3. Precizează: „se includ date referitoare la interacțiuni medicament-aliment”.

Publicațiile de specialitate dar și „MEDIA” semnalează din ce în ce mai des existența unor interferențe medicament – aliment, adevărate “cocktailuri” sau combinații nepotrivite, precum și importanța cunoașterii faptului că anumite alimente ar trebui evitate în timpul unui tratament medicamentos, pentru a se asigura eficacitatea acestuia și pentru a fi siguri de însănătoșire; astfel o nouă sintagma și-a făcut loc: “Ce am voie să mănânc și ce nu, dacă iau aceste medicamente?” În această situație, este cel mai bine de întrebare medicul sau farmacistul asupra dietei care ar trebui urmată, pentru că, ceea ce considerăm a fi benefic și sănătos pentru organism, se poate că în realitate să aducă daune organismului.

Interacțiunile dintre medicamente și alimente, sunt numeroase, astfel încât, de cele mai multe ori, este dificil de stabilit, dacă nu chiar imposibil, *REGULI GENERALE* de urmat, în astfel de situații, chiar de către specialiști.

Cert este faptul că nu se poate renunța la medicamente atunci când sunt necesare și nici la alimente pe perioada tratamentului medicamentos. Singura regulă care poate fi aplicată rămâne informarea corectă și completă asupra medicamentului care urmează a fi utilizat și dacă nu dispunem întotdeauna de datele necesare, ca profesioniști în domeniul medicamentului, ar fi corect să respectăm și să indicăm păstrarea unui interval de 2-3 ore între administrarea medicamentelor și a alimentelor, ca măsură minimă de siguranță.

În concluzie, pe perioada administrării unui tratament medicamentos, se impune un control strict al dietei, pentru a maximiza eficiența terapeutică a tratamentului, dar și pentru a asigura nevoile energetice și nutritive ale organismului.

Conform Regulilor de bună practică farmaceutică, RBPF, farmacistului îi revine rolul de a-și consilia pacientul cu privire la:

- posologie (doza, intervalul dintre doze, durata tratamentului);
- contraindicațiile medicamentului și precauțiile la utilizare;
- modul de administrare în raport cu mesele;
- interacțiunile medicamentului cu alte medicamente, cu alimente, cu alcoolul, cu tutunul
- posibilitatea modificării unor parametri biologici.

În interacțiunea medicament – aliment, pot interveni proprietățile fizico – chimice ale moleculelor de medicament, cantitatea și componenta alimentației, ordinea în care sunt ingerate medicamentele și alimentele, dar și intervalele de timp dintre acestea. Respectând efectele pe care alimentele le pot exercita asupra medicamentelor trebuie luate în considerare consecințele posibile ale asocierii lor, care pot fi:

- benefice - interacțiunea poate fi utilă în terapeutică;
- nedorite - în acest caz asocierile trebuie evitate;
- fără efect – asocierea medicamentelor cu alimentele nu se soldează cu efecte clinice de interes, dar este dificil de făcut afirmații complete și sigure în acest sens.

Exemple

- Alcoolul este un drog legal care interacționează practic cu toate medicamentele, în special cu medicația antidepresivă și cu antibioticele, iar reacțiile adverse care pot rezulta sunt extrem de complexe.
- Alcoolul inactivează penicilinele (penicilina G, penicilina V, ampicilina, amoxicilină, oxacilina, s.a.m.d.), dar fără a genera probleme “deosebite” (la fel de importante/grave, la combinarea cu antibiotice din alte grupe: eritromicina, gentamicina, kanamicina, tetraciclina, etc.) s.a.
- Alcoolul potențează efectul sedativ al medicamentelor, astfel ca asocierea cu medicamente din grupa somniferelor, tranchilizanților, sedativelor, antidepresivelor și antiepilepticilor, prezintă riscul apariției unor complicații severe, până la comă.
- Reacții de tip disulfiram apar cu o frecvență și intensitate variate și atunci când se ingeră băuturi alcoolice de către bolnavii sub tratament cu sulfamide antidiabetice (clorpropamida, tolbutamida), tolazolină, metronidazol, furazolidonă, griseofulvină, cefalosporine, procarbazină, cloralhidrat.
- Un alt tip de reacție neplăcută, care poate apărea la diabetici tratați cu clorpropamidă atunci când folosesc băuturi alcoolice, constă în fenomene congestive, provocate probabil prin formarea și eliberarea de prostaglandine vasodilatatoare.
- Tot la diabetici sub tratament cu sulfamide antidiabetice băuturile alcoolice pot favoriza apariția de reacții hipoglicemice. Acestea sunt atribuite eliberării de insulină și potențării efectului hipoglicemiant al hormonului de către alcool.
- Pe perioada tratamentului cu paracetamol (în raceli, boli febrile) se interzice consumul de alcool, pentru a evita formarea de metaboliți hepatotoxici ai analgezicului/antipireticului.
- Acțiunea medicamentelor anticoagulante poate fi influențată de consumul excesiv de spanac, broccoli, legume cu frunze verzi. Aceste legume conțin vitamina K, care favorizează coagularea sângelui.
- Excesul de fibre alimentare poate afecta absorbția medicamentelor analgezice (calmante ale durerii) și a medicației cardiace (digoxina).
- Usturoiul are acțiune antihipertensivă și asociat (în exces) cu medicația pentru tratarea hipertensiunii arteriale, poate conduce la hipotensiune severă.
- Brânza fermentată (cu mușci, parmezan), berea, vinul roșu, avocado, interacționează cu medicația antidepresivă, principală reacție fiind simțită la nivelul tensiunii arteriale.

- Laptele și sucul de portocale pot interacționa cu efectul terapeutic al antibioticelor.
- Sucul de grapefruit interacționează cu medicația anticolesteroleminanta, contraceptiva, antialergica și multe alte grupe de medicamente.
- Pentru unele antibiotice (în special tetraciclinele), nu este recomandat a se consuma împreună cu produse lactate, existând posibilitatea formării de chelati neabsorbabili, care le scad eficacitatea (și în prezența ionilor unor metale: calciu, magneziu, fer, aluminiu, s.a.), contrar faptului că tetraciclinele, produc iritație gastrică, iar laptele și produsele lactate combat aceasta iritație;
- Tetraciclinele afectează flora saprofită intestinală, producând dismicrobism intestinal, iar produsele lactate (în special iaurtul, sana, s.a.) sunt recomandate tocmai pentru a suplini acest dezastru, dar nu concomitent, ci la un interval de cca. 2 ore.
- Băuturile cofeinizate pot altera acțiunea medicației antiastmatice, datorită excitabilității excesive la care se ajunge. Dacă însă bolnavul astmatic este în tratament cronic cu doze mari de aminofilina, consumul de cafea sau ceai poate să potențeze hiperexcitabilitatea sistemului nervos central, ceea ce este dăunător.
- Carnea îndelung preparată pe grătar poate inhiba medicația antiastmatică, în special pe cea care conține teofilina; carnea friptă pe cărbuni poate genera unele substanțe inductoare enzimatică, capabile să favorizeze metabolizarea și eliminarea din organism a multor substanțe, printre care și unele medicamente, precum cele antiastmatice.
- Cafeina, prin efectul său diuretic, care poate să potențeze efectul unor medicamente diuretice administrate concomitent.
- Nici riscul aritmogen al cafeinei nu poate fi neglijat, dacă bolnavul este în tratament cu medicamente care prezintă riscuri de aritmii ca reacții adverse.
- Există medicamente care acționează prin intermediul unor nutrienți endogeni. Spre exemplu, diureticele acționează, cel puțin în tratamentul hipertensiunii arteriale și al insuficienței cardiace, prin eliminarea sodiului din organism; excesul alimentar de sare, în mod logic, contracarează efectul terapeutic al acestor medicamente.

Exemplele de acest fel, pot continua.

În concluzie, referitor la strategiile de evitare a interacțiunilor medicamentoase precum și a celor de tip medicament-aliment, acestea ar trebui să înceapă cu:

- monitorizarea atentă a pacientului,

- prescrierea numărului minim necesar de medicamente, de către un număr cât mai mic de specialiști,
- evitarea automedicației,
- utilizarea și consultarea permanentă a sistemelor computerizate de semnalare a interacțiunilor medicamentoase sau a ghidurilor pentru evitarea și managementul interacțiunilor medicamentoase.

Cunoașterea riscurilor într-o măsură cel puțin egală cu cea a utilității medicamentelor noi, aduce o notă de siguranță și conferă medicului practician posibilitatea unei terapii complexe și diferențiate.

Numeroase medicamente au beneficiat prin valorificarea lor în terapeutila de proba timpului care a selectat și ierarhizat metode terapeutice și principii generale alimentare.