

STUDIUL INTERACȚIUNILOR MEDICAMENT-ALIMENT ÎN GRUPUL ANTICOAGULANTELOR CUMARINICE

¹Livia Uncu, ¹Diana Jardan, ²Oxana Vîslouh,
²Olga Suvorchina, ¹Ana Moiseev, ¹Andrei Uncu

¹Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică, USMF "Nicolae Testemițanu"

²Laboratorul Analiza, Standardizare și Controlul Medicamentelor al CȘDM

Summary

Food-drug interactions among the anticoagulant medicines

The food-drug interactions on the example of warfarin and two foods - garlic and ginger - were studied. It is shown, that concomitant administration of warfarin with increased consumption of garlic and ginger, leads to enhanced anticoagulant effect of warfarin with increased risk of bleeding. It is recommended to reduce consumption of these foods during the treatment with coumarinic anticoagulants.

Rezumat

Au fost studiate interacțiunile medicament-aliment pe exemplul Warfarinei și a două alimente - usturoiul și ghimbirul. S-a demonstrat, că administrarea Warfarinei concomitent cu consumul sporit de usturoi și ghimbir, duce la potențarea efectului anticoagulant cu risc sporit de hemoragii. Se recomandă diminuarea consumului acestor alimente în timpul tratamentului cu anticoagulante cumarinice.

Actualitatea

O importanță deosebită se acordă astăzi unui regim de viață sănătos și un interes sporit prezintă medicina alternativă, bazată pe administrarea plantelor medicinale, a suplimentelor nutritive sau chiar a unui aport substanțial de alimente considerate panacee [2]. Pe de altă parte, tratamentul medicamentos are drept scop obținerea unui efect farmacologic scontat, și, în același timp minimizarea reacțiilor adverse [1]. Administrarea concomitentă a medicamentelor, plantelor medicinale și a anumitor alimente poate provoca interacțiuni reciproce cu consecințe nefaste asupra actului terapeutic. Aceste interacțiuni poate avea loc în mod accidental, din cauza lipsei cunoștințelor în domeniu sau a neglijării importanței acestora [5].

Warfarina este astăzi unul dintre cele mai cunoscute anticoagulante pentru prevenirea accidentelor tromboembolice, însă de cele mai dese ori, folosirea acesteia este asociată cu multiple interacțiuni atât cu medicamente, cât și cu un șir de alimente, printre care și usturoiul și ghimbir, utilizate destul de des în alimentația zilnică. Aceste interacțiuni în final determină apariția unor efecte grave pentru sănătatea pacienților. [3].

Este cunoscut faptul, că usturoiul și ghimbirul posedă efect anticoagulant: ajoena din compoziția usturoiului ajută la prevenirea formării trombilor de sânge, iar compușii ghimbirului, gingerolii sunt considerați a fi o clasă nouă de inhibitori ai agregării plachetare [4,6].

Scopul

Studiul interacțiunilor medicament-aliment, pe exemplul Warfarinei și a două alimente-usturoiul și ghimbirul, prin evaluarea efectului anticoagulant.

Materiale și metode

În studiu au fost luați 6 iepuri (4 masculi și 2 femele) de rasa "Olandez cenușiu", cu greutatea medie de 1,8 – 2,3 kg. Fiecărui animal, i s-a administrat warfarină (câte 0,07 mg/kg). Probele au fost recoltate din vena femurală, câte 0,5 ml. Pentru înregistrarea timpului de protrombină a fost utilizat Coagulometrul portabil C-1 Helena Biosciences Europe. S-a calculat INR (raportul dintre indicele de protrombină înregistrat și timpul de protrombină normal, ridicat la puterea ISI, indice standardizat internațional).

Rezultate și discuții

Cercetările au derulat în câteva etape.

Etapa I. S-a efectat măsurarea timpului de protrombină inițial. La iepurii studiați se observă un timp de coagulare încadrat în limitele normale (2-8 min), fără careva abateri, legate de coagularea sângelui. Datele obținute au fost utilizate pentru evaluarea comparativă a timpului de coagulare.

Etapa II. S-a măsurat timpul de coagulare după administrarea produselor de usturoi și ghimbir. Iepurii au fost împărțiți în două loturi: lotul A (iepurii 1,2 și 3) și lotul B (iepurii 4,5 și 6). Lotului A i-au fost administrate capsule cu usturoi (supliment alimentar), cu ajutorul unei sonde stomacale. S-au administrat câte 2 capule de 3 ori pe zi, timp de 3 zile. Lotul B a primit rizomi proaspeți de ghimbir, pe care animalele le consumau singure, câte 150 g de 3 ori pe zi, timp de 3 zile. La măsurarea timpului de protrombină s-a constatat creșterea acestuia după administrarea usturoiului și a ghimbirului, dar care nu depășește limitele normei pentru aceste animale (2-8 min). La fel se constată și o creștere a INR-ului, în medie ajungând până la 2,05, valoare care denotă existența potențialului anticoagulant al componentelor usturoiului și ghimbirului.

Etapa III. S-a măsurat timpul de coagulare după administrarea doar a Warfarinei. Doza de medicament administrat a fost calculată luând în considerație greutatea coporală a fiecărui iepure. Administrarea s-a repetat la un interval de 4 ore, de 3 ori pe zi. Mărirea valorii timpului de protrombină denotă faptul, că sistemului sangvin al animalelor răspunde la acțiunea farmacologică a anticoagulantului, iar INR-ul calculat prezintă o valoare mai ridicată decât la administrarea produselor de usturoi și ghimbir (în medie 2,91).

Etapa IV. S-a măsurat timpul de protrombină după administrarea concomitentă a Warfarinei cu usturoi și a Warfarinei cu ghimbir. Dozele calculate de Warfarină, usturoi și ghimbir au fost administrate timp de 5 zile, de 2 ori pe zi. Iepurii au fost împărțiți în două loturi, lotul A a primit Warfarină și usturoi, iar lotul B Warfarină și ghimbir. În *fig. 1* se observă o creștere semnificativă a timpului de protrombină în urma administrării concomitente a Warfarinei cu usturoi și a Warfarinei cu ghimbir. Cea mai mare valoare a timpului de protrombină se determină în cea de a cincea zi de coadministrare a medicamentului cu aceste alimente.

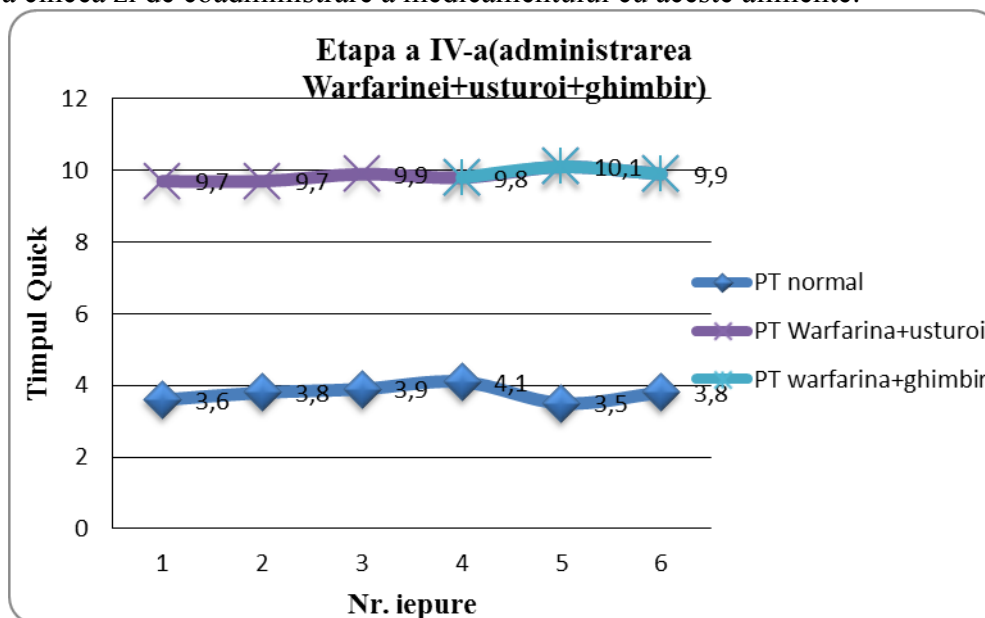


Fig. 1. Valorile timpului Quick după administrarea concomitentă a Warfarinei, usturoiului și ghimbirului

Rezultatele obținute denotă o majorare a valorilor timpului de protrombină la administrarea concomitentă a Warfarinei și usturoiului cu 55,86%, iar a Warfarinei și ghimbirului cu 48,33%. La această etapă INR atinge valoarea medie de 4,43, ceea ce înseamnă un risc mărit de hemoragii (*fig. 2*).

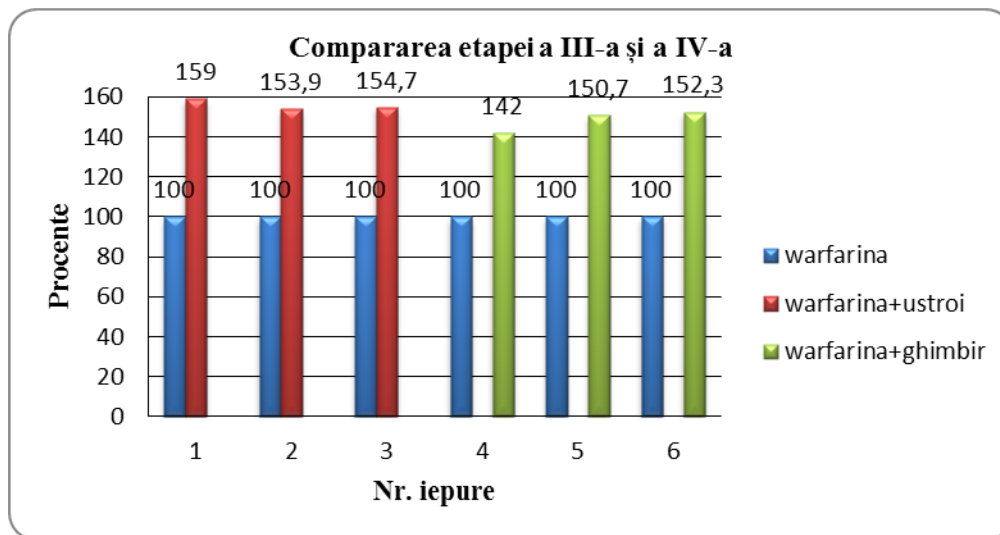


Fig. 2. Compararea valorilor timpului de protrombină până și după administrarea concomitentă a Warfarinei, usturoiului și ghimbirului

Etapa V. La această etapă iepurii nu au mai primit ustroi și ghimbir, administrându-se în continuare doar Warfarină. Doza calculată de medicament era dată fiecărui iepure de 2 ori pe zi, timp de 3 zile. Din fig. 3 se observă, că excluderea usturoiului și a ghimbirului determină micșorarea timpului Quick, după trei zile ajungându-se la valori aproximativ egale cu cele înregistrate la etapa a III-a (administrarea doar a Warfarinei).

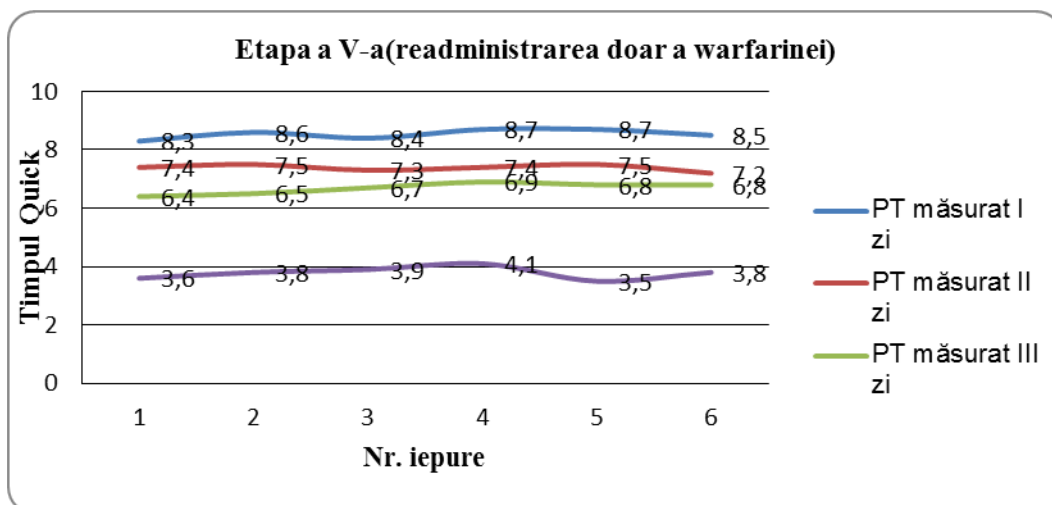


Fig.3. Valorile timpului Quick după sistarea administrării usturoiului și ghimbirului

Raportarea rezultatelor obținute pe iepuri la sângele uman: Valoarea normală a timpului de protrombină pentru sângele uman atinge în mediu 14 secunde. La pacienții tratați cu Warfarină acesta ajunge la 23 de secunde. În urma etapei nr. IV s-a determinat, că administrarea concomitentă a Warfarinei cu ustroi și cu ghimbir duce la o creștere a timpului de protrombină în medie cu 52% față de valoarea acestuia în timpul administrării doar a Warfarinei. Pentru a determina, cu cât s-ar putea mări timpul de protrombină la pacienții, care administrează Warfarină concomitent cu utilizarea frecventă în rațiunea alimentară a ghimbirului sau a usturoiului, s-a efectuat un recalcul, și s-au obținut următoarele rezultate: PT se mărește cu 12 secunde, ajungând până la 35 secunde, iar INR atinge o valoare de 4,25, ceea ce denotă un risc extrem de crescut de hemoragii.

Concluzii

1. Cercetările efectuate pe iepuri și rezultatele obținute demonstrează majorarea efectului anticoagulant la administrarea concomitentă a Warfarinei cu usturoi și ghimbir. Acest efect cumulativ implică și creșterea valorilor INR, cu creșterea probabilității sângerărilor.
2. Se recomandă evitarea consumului acestor alimente în timpul tratamentului cu anticoagulante cumarinice.

Bibliografie

1. BOVILL EG, FUNG M, CUSHMAN M: Vitamin K and oral anticoagulation: thought for food. *Am. J. Med.* (2004) 116:711-713
2. ВИКТОРОВ А. П. Пища и лекарства, лекарства и пища. Лікування та діагностика.— 2000.— № 3.— С. 41-47.
3. FRANKEL EH BASIC CONCEPTS. In: *Hand book of food-drug Interactions*, McCabe BJ, Frankel EH., Wolfe JJ (Eds.) 2003; pp. 2
4. GERMAN K, KUMAR U, BLACKFORD HN: Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br. J. Urol.* (1995) 76:518.
5. GHICAVÎ V. Medicamentele și utilizarea lor rațională, Chișinău-2004, 226-230 pag.
6. VAES LPJ, CHYKA PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother* 2000;34:1478-82.

STUDII ACCELERATE DE STABILITATE ALE SOLUȚIILOR INJECTABILE ȘI PERFUZABILE ÎN AMBALAJ DE STICLĂ ȘI DE PLASTIC

¹Livia Uncu, ²Rodica Păduraru, ¹Oxana Vișlouh, ²Elena Bobrov, ³Ecaterina Mazur, ⁴Natalia Sîrbu

¹Laboratorul „Analiza, Standardizare și Controlul Medicamentelor” al CȘDM

²Catedra Chimie Farmaceutică și toxicologică

³Laboratorul „Tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic” al CȘDM

⁴Colegiul Național de medicină și farmacie “Raisa Pocalo”

Summary

The Accelerated stability study for injectable and infusion Solutions packed in glass and plastic

The studies of influence of the primary packaging on the solutions stability were realized. Stability of injectable and infusion solutions was investigated according the required AND, by storage in stress condition at elevated temperatures of 40 and 60⁰C, monitoring the quality parameters over the time. The accelerated stability studies revealed the increase of the pH of the solution in the packaging of glass; also it was observed the reduce of the concentration of the active ingredients.

Rezumat

S-a efectuat studiul impactului ambalajului primar asupra stabilității soluțiilor. Stabilitatea soluțiilor injectabile și perfuzabile a fost cercetată conform cerințelor DAN, prin depozitare în condiții de stres, la temperaturi ridicate de 40 și 60⁰C, urmărindu-se parametri de calitate în timp. Studiile accelerate de stabilitate dezvăluie creșterea pH-ului soluțiilor în ambalaj de sticlă și diminuarea concentrației principiilor active.

Actualitatea

În decurs de decenii, o problemă primordială în domeniul controlului medicamentului ramane a fi stabilitatea medicamentelor. Stabilitatea unui medicament reprezintă, alături de