

INTERAZIONI TRA FARMACI

GENERALITA'

INTERAZIONI TRA FARMACI

Fenomeno che ha luogo quando gli effetti di un farmaco (A) sono modificati dalla precedente o concomitante somministrazione di un farmaco (B).

Possiamo osservare:

Effetto Additivo

Sinergismo

Potenziamento

Antagonismo

L'**effetto additivo** si manifesta quando l'effetto combinato di due o più farmaci è uguale a quello della somma degli effetti individuali di ogni agente.

Il **sinergismo** si verifica quando l'effetto combinato di due o più farmaci è maggiore della somma degli effetti di ogni farmaco preso singolarmente.

Un particolare sinergismo è il **potenziamento**, una situazione nella quale un farmaco (A) non ha di per sé un effetto farmacologico ma è in grado di aumentare gli effetti di un altro farmaco (B).

Nell'**antagonismo**, due o più farmaci interferiscono l'un l'altro nella loro azione in modo tale che il loro effetto combinato è di minore entità rispetto alla somma degli effetti di ogni singolo farmaco

PRINCIPALI FONTI PER RILEVARE INTERAZIONI INTERAZIONI

- **Casi clinici (Case reports)**
- **Serie di casi clinici (Case series)**
- **Studi di farmacocinetica su volontari sani**
- **Segnalazioni spontanee**

Cause principali:

Aumento età

Poliprescrizione non motivata. Il rischio aumenta con il numero di farmaci (8 farmaci =100% probabilità)

Cura presso più medici specialisti

Autoprescrizione

Ignoranza

Aggressività dell'industria farmaceutica

ALTRI FATTORI IMPORTANTI

Dosaggio

Durata della terapia

Variabilità interindividuale

(funzionalità renale ed epatica, polimorfismi)

Malattie

5. CATEGORIE DI PAZIENTI MAGGIORMENTE A RISCHIO DI INTERAZIONI TRA FARMACI

- Pazienti (anziani) che ricevono molti farmaci
- Pazienti con malattie acute gravi (per es. insufficienza ventricolare sinistra, gravi anemie, attacco acuto d'asma)
- Pazienti con malattie "instabili" (per es. epilessia, diabete mellito, aritmie cardiache, demenza)
- Pazienti dipendenti dalle terapie farmacologiche (per es. in terapia per trapianti d'organo, malattie autoimmuni, morbo di Addison)
- Pazienti con insufficienza renale o epatica grave (per es. cirrosi epatica, insufficienza cardiaca congestizia, uremia)
- Pazienti che hanno più di un medico che prescrive farmaci
- Pazienti che si auto-prescrivono prodotti da banco

MECCANISMI DI BASE DELLE INTERAZIONI

- **INTERAZIONI NELLA FASE FARMACEUTICA**
- **INTERAZIONI FARMACOCINETICHE**
- **INTERAZIONI FARMACODINAMICHE**

INTERAZIONI NELLA FASE FARMACEUTICA (INCOMPATIBILITA' FARMACEUTICHE)

I farmaci possono venire inattivati o fatti precipitare se vengono mescolati in soluzioni prima della somministrazione

Esempi:

- ▶ la fenitoina può precipitare in soluzioni con basso pH contenente destrosio;
- ▶ La carbenicillina lega in vitro la gentamicina inattivandola

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE

assorbimento

distribuzione

metabolismo

escrezione

Interazioni farmacocinetiche in fase di assorbimento

▶ **Formazione di complessi insolubili/adsorbimento**

Mg(OH)₂ e tetraciline
colestiramina e digitalici

DT686

▶ **Modificazioni del pH gastrico**

antiacidi favoriscono l'assorbimento della chinina (basico) e riducono l'assorbimento dell'aspirina (acido)

▶ **Competizione per i meccanismi di assorbimento**

amiloride ed amoxicillina

▶ **Modificazioni dello svuotamento gastrico**

morfina, atropina
metoclopramide, cisapride

▶ **Modificazioni del microbiota**

Penicilline e profarmaci

▶ **Alterazioni della mucosa gastrointestinale**

antineoplastici, colchicina

Interazioni farmacocinetiche in fase di distribuzione

spiazzamento proteine plasmatiche

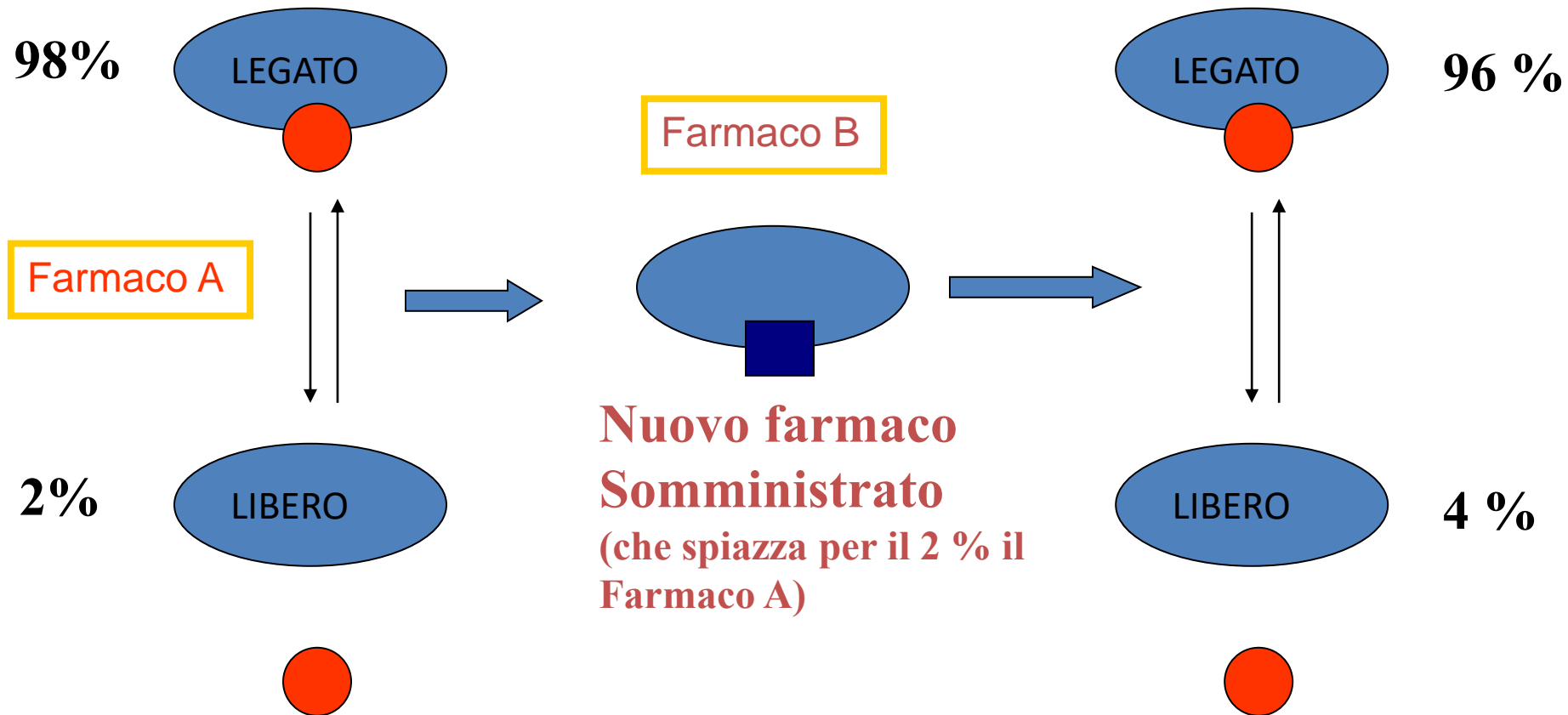
DT

Neli anni 70 si era data molta importanza ai fenomeni di spiazzamento; oggi
Il significato clinico del fenomeno è stato ridimensionato. Fenomeni di spiazzamento
Con evidenti conseguenze cliniche sono osservabili solo in un numero limitato di casi,
Se è vero che il farmaco raggiunge i siti d'azione a seguito dello spiazzamento (**in forma libera**),
è pur vero che esso è degradato ed escreto più rapidamente,
La possibilità di interazione da spiazzamento va comunque tenuta presente ogni qualvolta si
Somministrino in associazione, o ad intervalli brevi , farmaci fortemente
Legati alle albumina quali anticoagulanti orali di tipo cumarinico (warfarina), sulfamidici,
FANS, fibrati, antimalarici o farmaci con **una basso indice terapeutico**

Importanza clinica quando il farmaco spiazzato

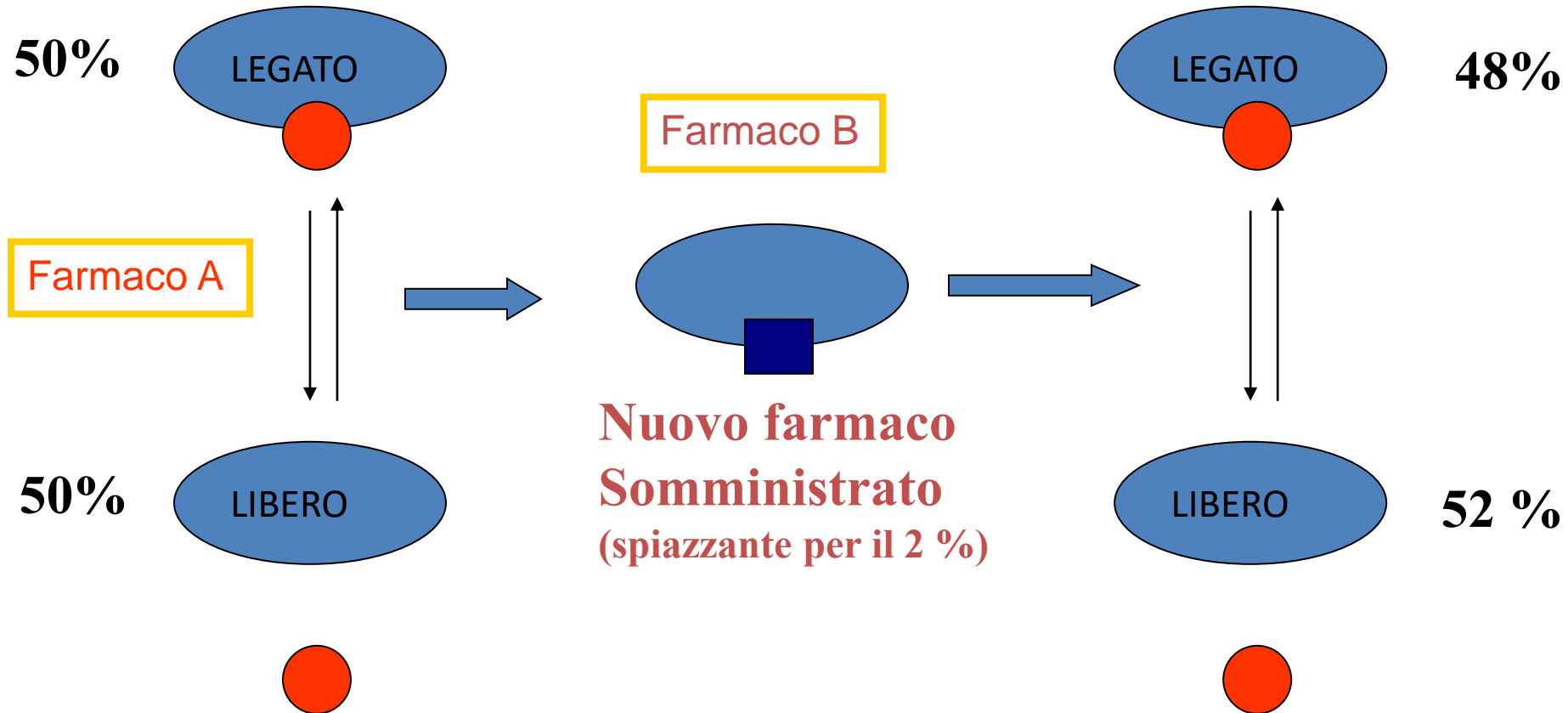
- È legato alle proteine >95%
- Ha un basso indice terapeutico

SPIAZZAMENTO DI UN FARMACO MOLTO LEGATO ALLE PROTEINE PLASMATICHE



La concentrazione del farmaco libero A raddoppia
Si può manifestare tossicità

SPIAZZAMENTO DI UN FARMACO POCO LEGATO ALLE PROTEINE PLASMATICHE



La concentrazione del farmaco libero A aumenta di poco

Interazioni farmacocinetiche in fase di metabolismo

Le interazioni a livello metabolico, che si realizzano prevalentemente nel fegato, sono tra quelle di maggior significato clinico.

Le reazioni metaboliche sono comunemente distinte in **reazione di fase I** (ossidazione riduzione, idrolisi) e sono per la maggior parte catalizzate dalla famiglia di enzimi del **citocromo P450** e **reazioni di fase II**, che comprendono metilazione, coniugazione, glucuronazione, che conducono all'eliminazione del composto

Le interazioni a livello metabolico possono aumentare o diminuire

La quantità di farmaco mediante fenomeni di :

Inibizione enzimatica (tempi brevi)

Induzione enzimatica (tempi lunghi)

Il citocromo P450 è un gruppo di isoenzimi simili, con specificità differenti, a spesso parzialmente sovrapposte, che sono localizzati in prevalenza nel fegato e nella mucosa del tratto gastrointestinale

TABLE 4

Interactions with the most important cytochrome P450 enzymes: inhibitors and inducers (modified from [25])

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5
Inhibitors				
Fluoroquinolones Ciprofloxacin ++ Ofloxacin Levofloxacin Miscellaneous Amiodarone Cimetidine + Fluvoxamine ++ (SSRI) Ticlopidine	Amiodarone + Fluconazole ++ Isoniazide	SSRIs Fluoxetine Fluvoxamine PPIs Lansoprazole + Omeprazole + Miscellaneous Ketoconazole Ticlopidine	SSRIs Duloxetine + Fluoxetine ++ Paroxetine ++ Miscellaneous Amiodarone Bupropion Cimetidine Quinidine ++ Chlorphenamine Clomipramine Ritonavir	HIV protease inhibitors Indinavir ++ Nelfinavir ++ Ritonavir ++ Macrolides Clarithromycin ++ Erythromycin + Azole antimycotics Fluconazole + Itraconazole + Ketoconazole ++ Voriconazole Miscellaneous Aprepitant +, Amiodarone Cimetidine + Diltiazem Naringin + (in citrus fruits) Verapamil +
Inducers				
Tobacco smoke Omeprazole	Rifampicin			Carbamazepine (oxcarbazepine less so) Efavirenz Hyperforin (in St. John's wort) Phenobarbital Phenytoin Rifampicin

++, strong inhibition; +, intermediate inhibitor; no +, weak or undefined inhibition

Un classico esempio

Uno degli enzimi responsabile del metabolismo della **ciclosporina** (CYP2A4) è presente in quantità rilevanti nella mucosa dell'intestino tenue ed è soggetto ad inibizione o induzione

Esempi di induttori ed inibitori enzimatici

Induttori

Barbiturici
carbamazepina
Fenitoina
Griseofulvina
Rifampicina

Inibitori

cimetidina
disulfiram
omeprazolo
trimetoprim
acido valproico
allopurinolo

INDUZIONE ENZIMATICA

- Un aumento dell'attività degli enzimi metabolizzanti che determina una riduzione dei livelli serici di un dato farmaco, è generalmente dovuta alla stimolazione della sintesi dell'enzima (da parte degli induttori enzimatici).
- Gli induttori enzimatici stimolano il metabolismo di altri farmaci in maniera graduale. Sebbene l'effetto dell'induzione può essere individuato anche entro i primi due giorni di terapia, generalmente occorre una settimana prima che l'effetto massimo compaia.

Il primo esempio di induzione enzimatica fu descritto nel 1967 e concerneva Fenobarbital ed anticoagulanti orali: in pazienti trattati con bisidrossicumarina e Riceventi dei barbiturici a scopo ipnotico durante il periodo di ospedalizzazione, Per poter ottenere un buon controllo del tempo di protombina si rese necessario Aumentare considerevolmente la posologia del cumarinico, quando i pazienti furono dimessi e cessarono l'assunzione di barbiturico, nell'arco di 2-3 settimane l'effetto inducente del barbiturico scomparve e si osservarono numerosi gravi episodi emorragici legati al fatto che una volta scomparsa l'induzione metabolica, le dosi del cumarinico erano troppo elevate,

CONTRACCETTIVI ORALI E FARMACI INDUCENTI GLI ENZIMI METABOLIZZANTI

Etinilestradiolo è metabolizzato da CYP3A4, CYP2A4 e CYP2E1

Gravidanze indesiderate con una serie di farmaci induttori)

(carbamazepina, griseofulvina, rifampicina, efavirenz, fenitoina)

SUGGERIMENTI

- ▶ **Trovare alternative ai farmaci induttori**
(es. valproato anziché altri antiepilettici)
- ▶ **Usare metodo alternativo di contraccezione**
- ▶ **Somministrare dosi integrative di etinilestradiolo**

INIBIZIONE ENZIMATICA

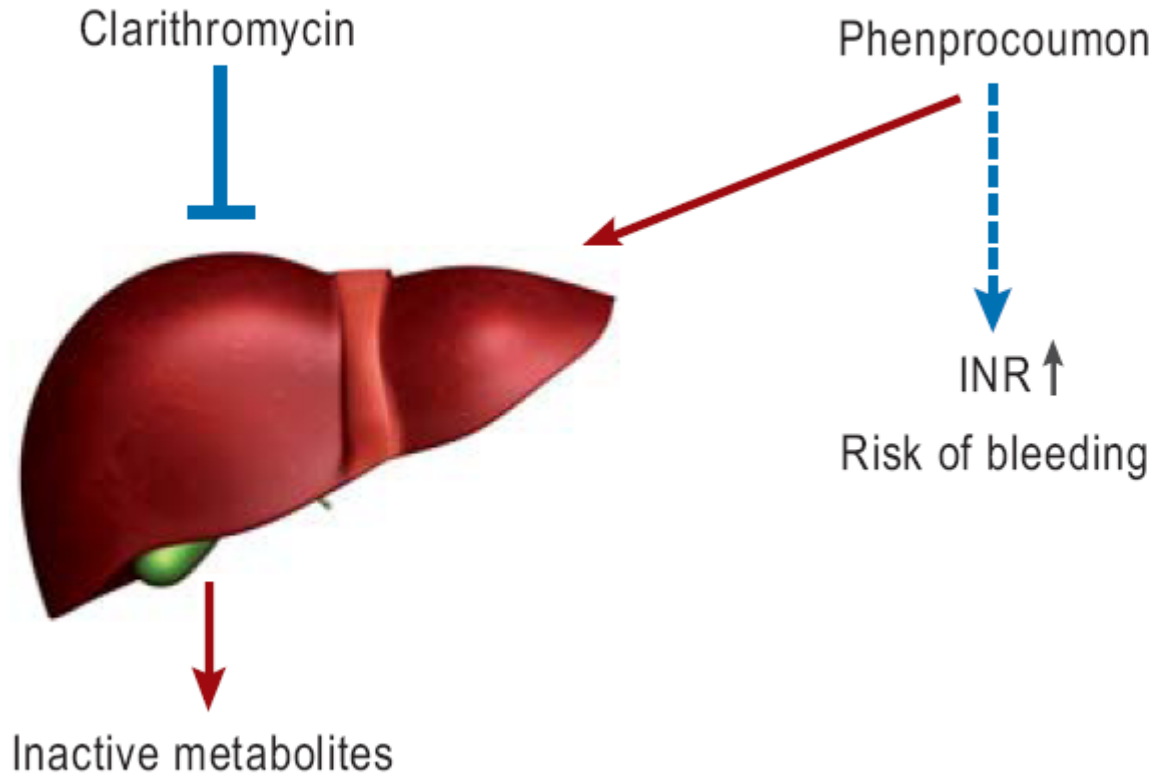
- Il meccanismo più comune di inibizione enzimatica è il legame competitivo a un citocromo P450 (CYP), tuttavia alcuni farmaci inibiscono l'attività enzimatica senza essere substrato dell'enzima.
- L'inibizione del metabolismo epatico inizia non appena nel fegato vi siano concentrazioni sufficienti dell'inibitore (in genere dopo poche ore dall'assunzione). L'effetto dell'inibizione sul metabolismo di un altro farmaco perciò è usualmente massimo nelle prime 24 ore.
- L'inibizione enzimatica generalmente termina più rapidamente rispetto all'induzione enzimatica.

L'inibizione del metabolismo dei farmaci può dare luogo a risposte esagerate, con rischio di tossicità. L'inibizione del gruppo del citocromo P450 nel fegato e nell'Intestino comprende:

- Competizione reversibile (es. chinidina, cimetidina)**
- Legame forte ma non irreversibile (es. macrolidi)**
- Distruzione dell'enzima (es. cloruro di vinile)**
- Inibizione della sintesi degli enzimi (es. ioni metallici)**

L'importanza clinica dell'inibizione enzimatica dipende dalla concentrazione Plasmatica iniziale prima della somministrazione del farmaco inibitore

FIGURE 2

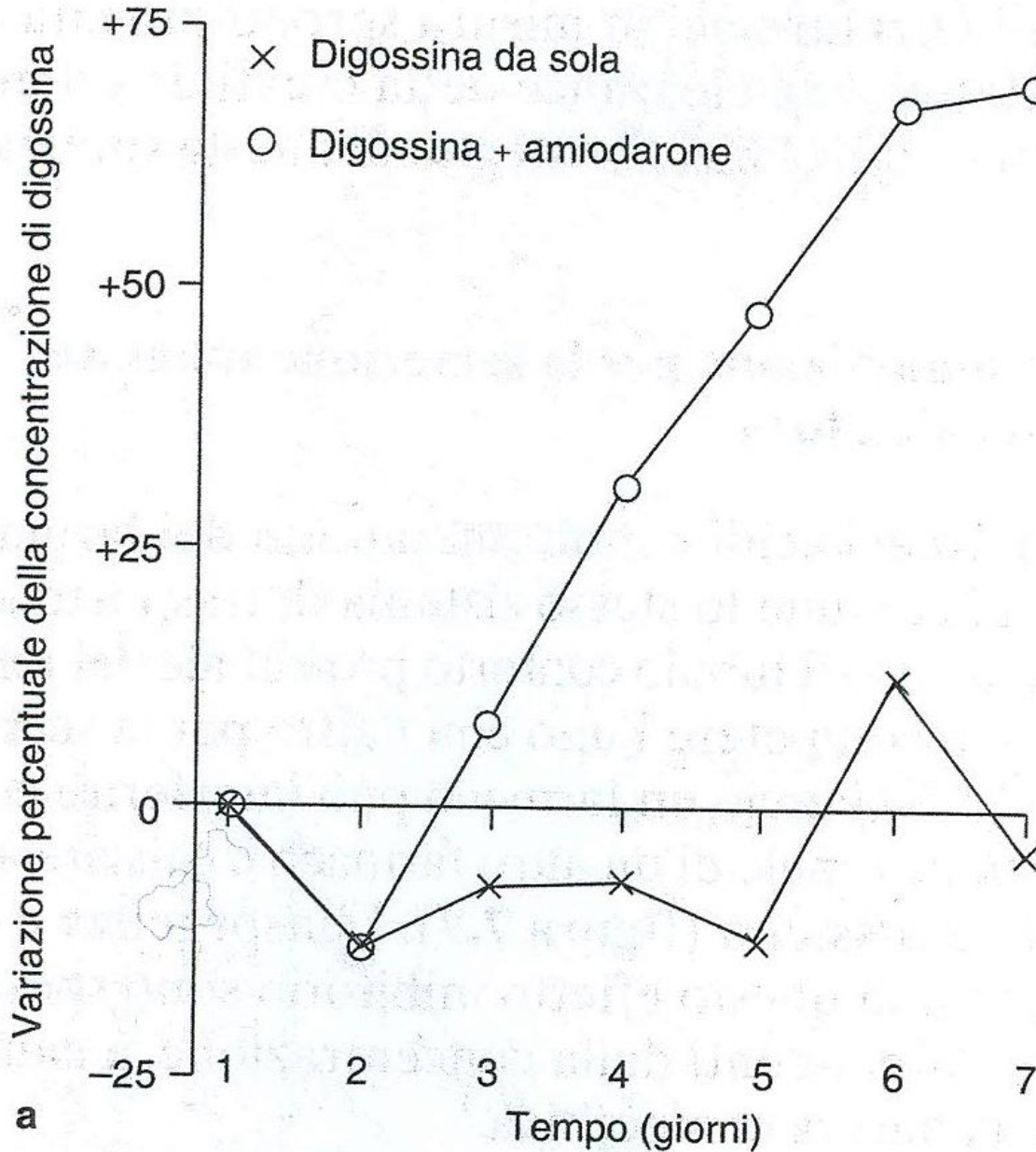


Inhibition of CYP3A4-catalyzed metabolism of the vitamin K antagonist phenprocoumon by the macrolide antibiotic clarithromycin. The result is an increase in bioavailability, in turn increasing the risk of bleeding

Interazioni farmacocinetiche in fase di eliminazione

- Hanno luogo particolarmente nel rene
- E' Influenzata dai diuretici
- E' influenzata da farmaci che modificano il pH urinario
farmaci in forma dissociata vengono eliminati più facilmente
- L'eliminazione renale può essere influenzata da farmaci che utilizzano lo stesso sistema di trasporto
es. probenecid e penicilline
es, digossina e amiodarone
- La compromissione renale indotta da farmaci può causare effetti tossici
Es. aminoglicosidi e digossina

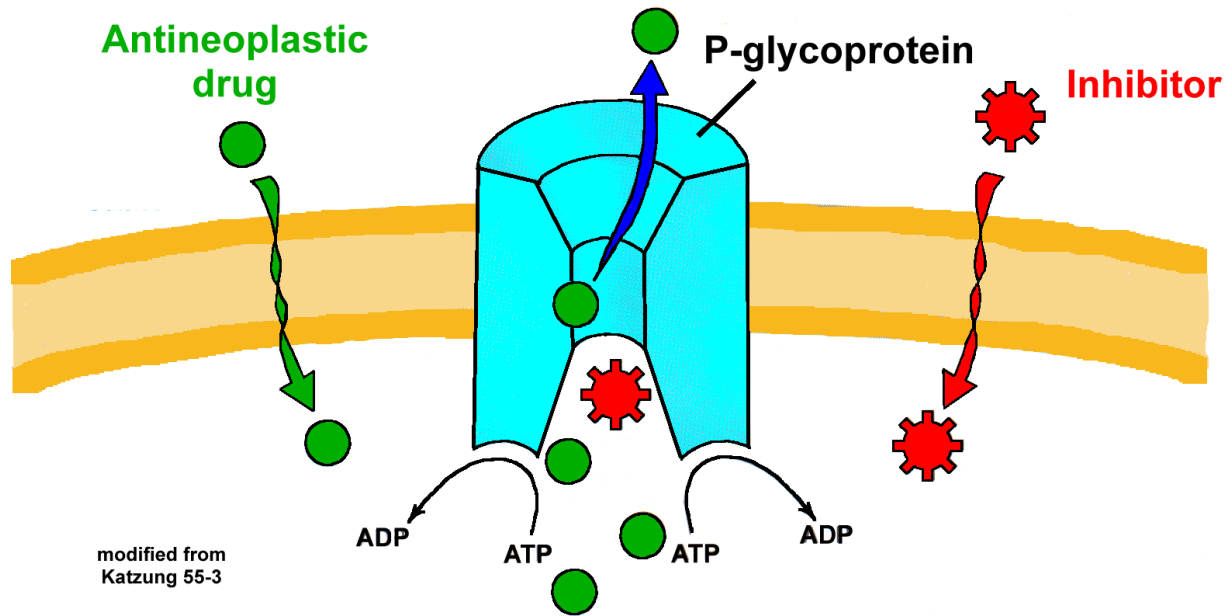
Competizione a livello del tubulo renale



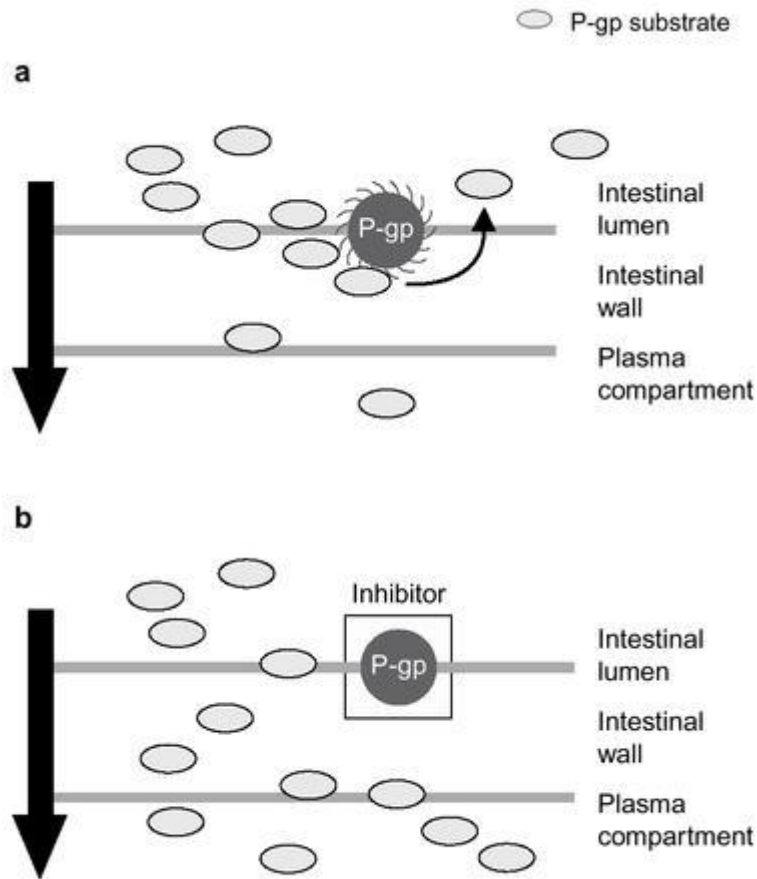
Ruolo della glicoproteina P nelle interazioni farmacologiche

- La glicoproteina P è una proteina di membrana importante nei Fenomeni di resistenza ai chemioterapici
- E' espressa in diversi tessuti dove influenza l'assorbimento, la distribuzione e l'escrezione dei farmaci. In particolare a livello intestinale e renale influenza i processi di **assorbimento** e di **escrezione**
- Numerosi farmaci sono substrati sia del CYP450 sia della glicoproteina P (es. verapamil, ciclosporina, ketoconazolo, tassolo)

La glicoproteina P nei fenomeni di resistenza ai farmaci antitumorali

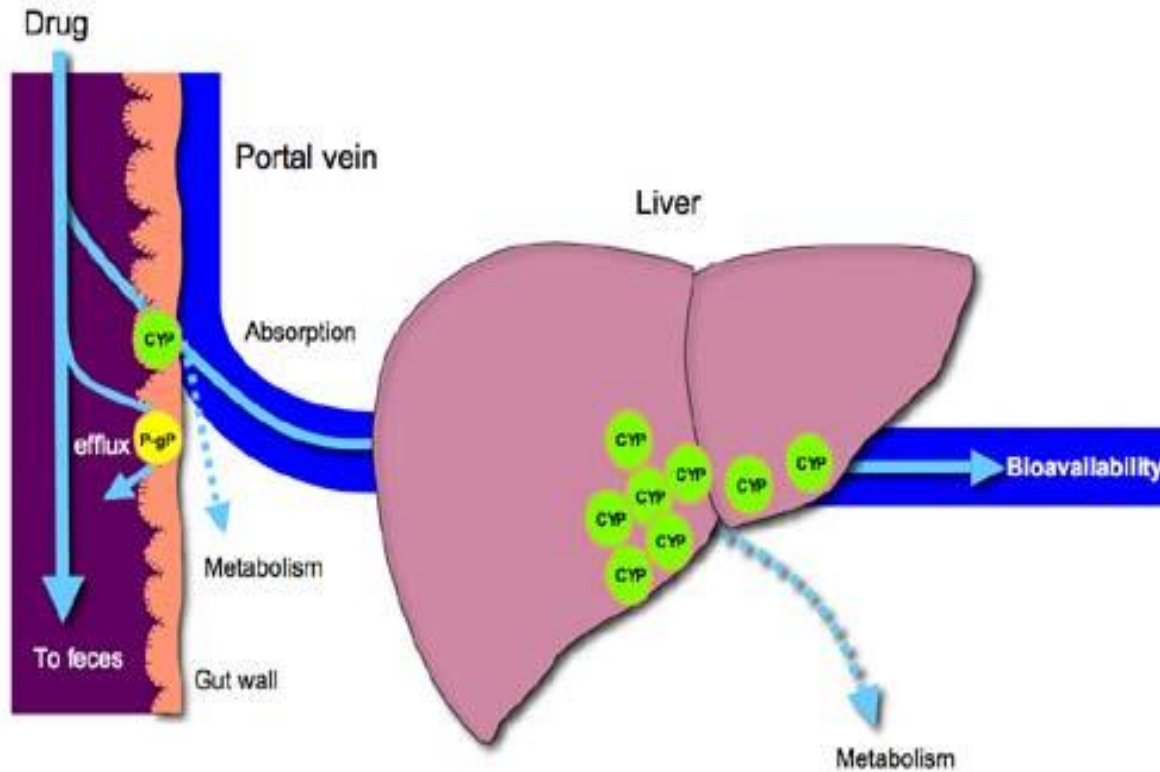


glicoproteina P e assorbimento intestinale dei farmaci



Inibitori della glicoproteina-P aumentano l'assorbimento dei farmaci che sono Substrato della glicoproteina P.
Viceversa gli **induttori** diminuiscono l'assorbimento

La glicoproteina P ed il citocromo nell'interazione tra farmaci



A) INTERAZIONI FARMACODINAMICHE

Implicano effetti additivi, sinergici o antagonisti,

Possiamo distinguere:

- **1) Interazioni a livello dei recettori/enzimi/trasportatori**
- **2) Farmaci agenti sullo stesso sistema fisiopatologico**
- **3) Variazioni del bilancio idrico ed elettrolitico**

1. Interazioni a livello dei recettori/enzimi

i due farmaci competono per lo stesso recettore, sistema enzimatico, sistema di trasporto o agiscono sul sistema di inattivazione dello stesso mediatore/neurotrasmettitore

Esempi classici

● **Salbutamolo (beta2 agonista) e antagonisti beta non selettivi: perdita di efficacia**

● **MAO inibitori ed antidepressivi triciclici: sindrome serotoninergica**

MAO inibitori prevengono la degradazione enzimatica della serotonina

Antidepressivi triciclici inibiscono il reuptake di serotonina

2. Farmaci agenti stesso sistema fisiopatologico

Esempi classici

- ▶ l'associazione aspirina/anticoagulanti orali può provocare sanguinamento
- ▶ l'associazione ACE inibitori/ beta bloccanti può determinare ipotensione grave

3. Variazioni del bilancio idrico ed elettrolitico

▶ I FANS (es. aspirina) causano ritenzione di sodio a livello del rene e possono antagonizzare gli effetti degli antipertensivi e diuretici