

Interazioni tra farmaci

Interazione tra farmaci

Gli effetti

terapeutici o tossici

di un farmaco sono modificati da una
precedente o concomitante assunzione
di altri farmaci

Interazione tra farmaci

Si può verificare in conseguenza della necessità di somministrare contemporaneamente più farmaci (*politerapia*). Spesso riguarda farmaci con *effetti tossici* e basso Indice Terapeutico (IT).

Interazione tra farmaci

Si parla di *interazione* quando

la risposta alla somministrazione simultanea o ravvicinata di due o più farmaci, è *significativamente diversa* dalla semplice somma degli effetti dei singoli farmaci.

Dal punto di vista clinico:

1. Positiva
2. Irrilevante
3. Negativa

Interazioni tra farmaci

Incidenza Clinica degli effetti avversi conseguenti alle
Interazioni tra Farmaci

5-30% gravi

50-60% lievi

Circa il 35% ha una effettiva rilevanza clinica

Polifarmacoterapia e interazioni

Fattori di rischio per interazioni tra farmaci:

- **Invecchiamento e Comorbidità**
- Poliprescrizione
- Scarsa integrazione tra Medico Generale e Specialista
- Auto-prescrizione
- Scarsa informazione
- Pressione commerciale

Polifarmacoterapia e interazioni

La contemporanea assunzione di più farmaci comporta:

una maggiore facilità nello sviluppare reciproche interazioni con:

- ❖ ***conseguente modificazione dell'efficacia clinica***
- ❖ ***comparsa di effetti collaterali anche gravi***

Interazione tra farmaci

Oltre che tra farmaco e farmaco, l'interazione può avvenire anche con:

- cibi
- tabacco
- alcool
- caffè
- contaminanti ambientali (CO, insetticidi, coloranti, idrocarburi etc.)

Interazione tra farmaci - Epidemiologia

- ◆ La reale incidenza è difficile da rilevare
Le interazioni sono assimilate alle *reazioni avverse* ai farmaci
- ◆ Molti dati sono in forma di **case report**
Informazioni perse o incomplete
- ◆ I pazienti con politerapia sono a rischio
Il 77% dei pazienti HIV trattati con inibitori delle proteasi presenta interazioni tra farmaci
- ◆ Ruolo incerto dei farmaci da banco (OTC) e dei fitoterapici
Incertezze sulla dose dei principi attivi

CONSEGUENZE DELLE ASSOCIAZIONI FARMACOLOGICHE

INDIFFERENZA

INTERFERENZA

DI TIPO
FARMACOCINETICO

DI TIPO
FARMACODINAMICO

A livello di:
assorbimento,
distribuzione,
metabolizzazione,
escrezione

Agonismo
antagonismo
sinergismo

Interazione tra farmaci - Farmacocinetica

- ◆ Alterazioni dell'*assorbimento*
- ◆ Alterazioni del legame con proteine plasmatiche (*spiazzamento*)
- ◆ Alterazioni nel *metabolismo*
- ◆ Alterazioni nell'*escrezione*

*INTERAZIONI FARMACOCINETICHE
IN FASE DI ASSORBIMENTO*

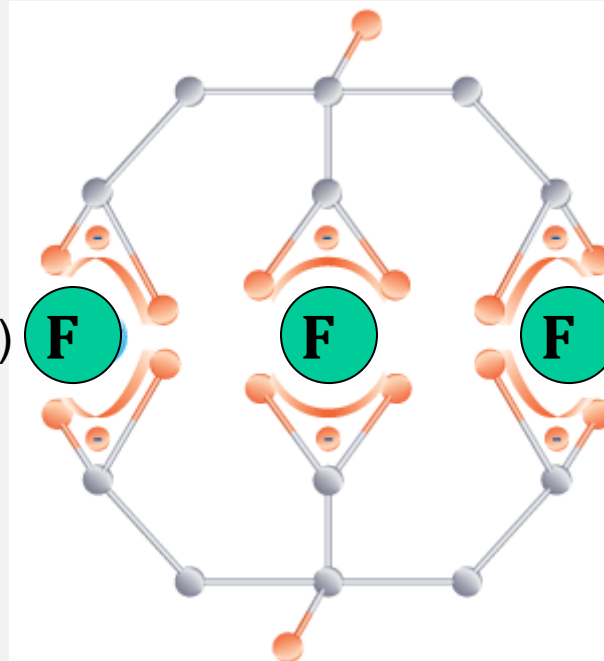
Interazione tra farmaci – Farmacocinetica –interazione in fase di assorbimento

- ❖ Chelazione e legame del farmaco
- ❖ Modificazioni del pH gastrico (con conseguenti variazioni del grado di ionizzazione e quindi della solubilità dei farmaci)
- ❖ Modificazioni della motilità gastrointestinale e del tempo di transito gastroenterico
- ❖ Modificazione della flora batterica
- ❖ Modificazioni della struttura della mucosa intestinale

Interazione tra farmaci – Farmacocinetica interazione in fase di *assorbimento*

- ◆ Chelazione: legame irreversibile dei farmaci nel tratto gastroenterico: *tetracicline* e *chinolonici* (antibiotici) si legano con sali di ferro (Fe^{2+}) o antiacidi (Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+}).
- ◆ Riduzione della quota *assorbibile*.
- ◆ E' utile separare la somministrazione di farmaci chelanti di almeno 2 ore.

Chelato
(non assorbibile)

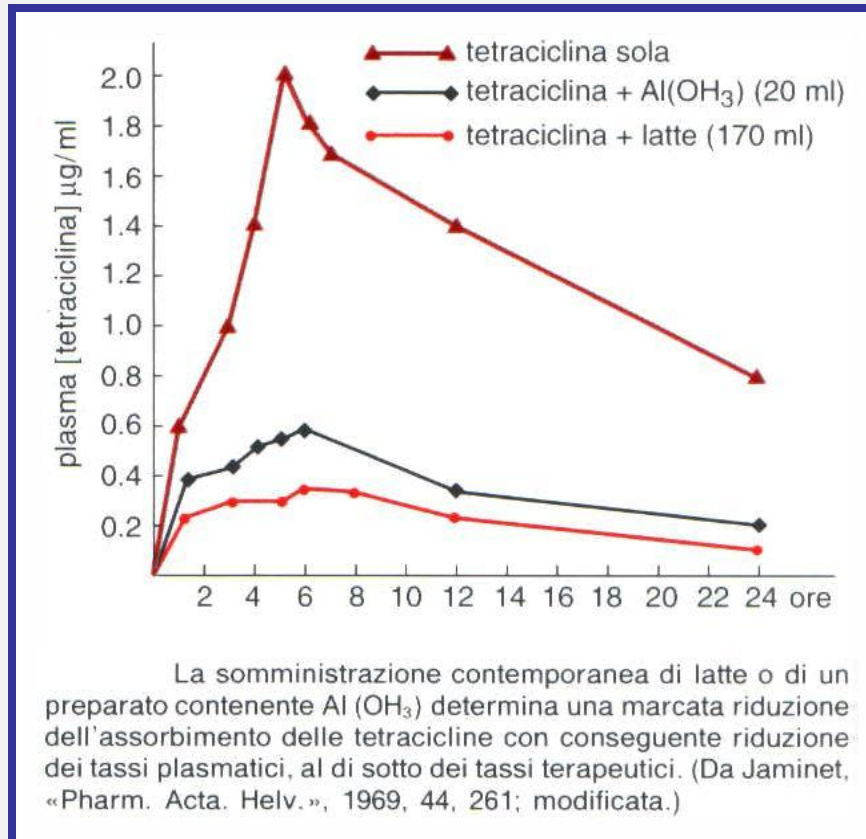


F

Libero (assorbibile)

F

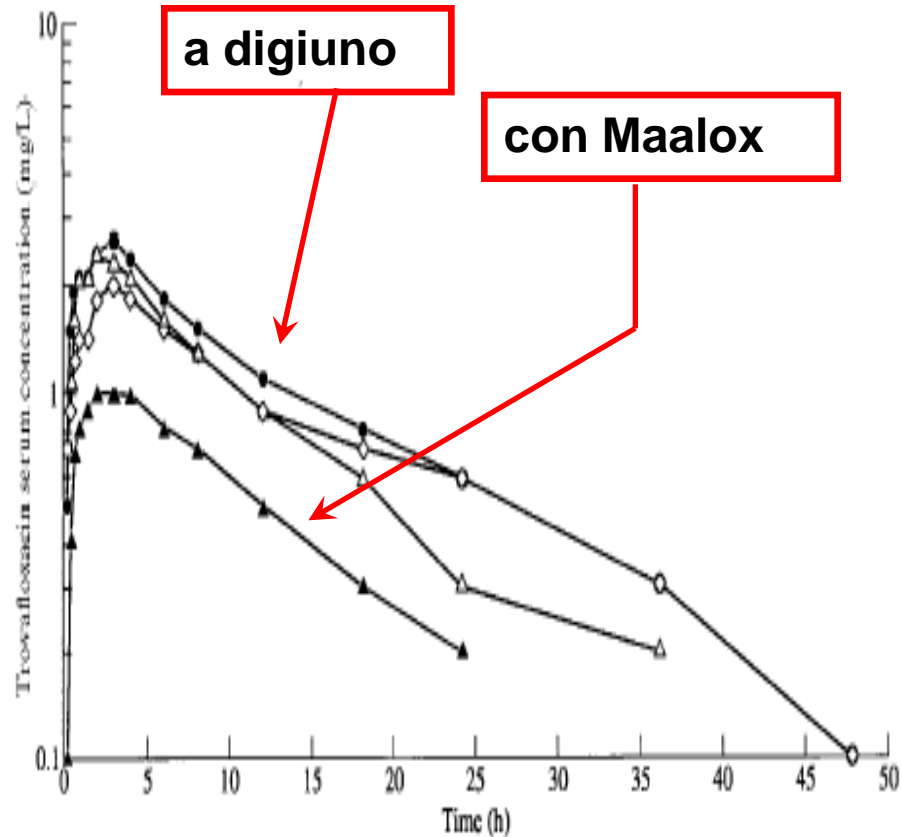
Interazione tra farmaci – Farmacocinetica – interazione in fase di *assorbimento*



Interazione tra farmaci – Farmacocinetica – interazione in fase di *assorbimento*

Esempio di chelazione:

Trovafloxacin (antibiotoco chinolonico) + Maalox[®] (antiacido)



Interazione tra farmaci – Farmacocinetica – interazione in fase di *assorbimento*

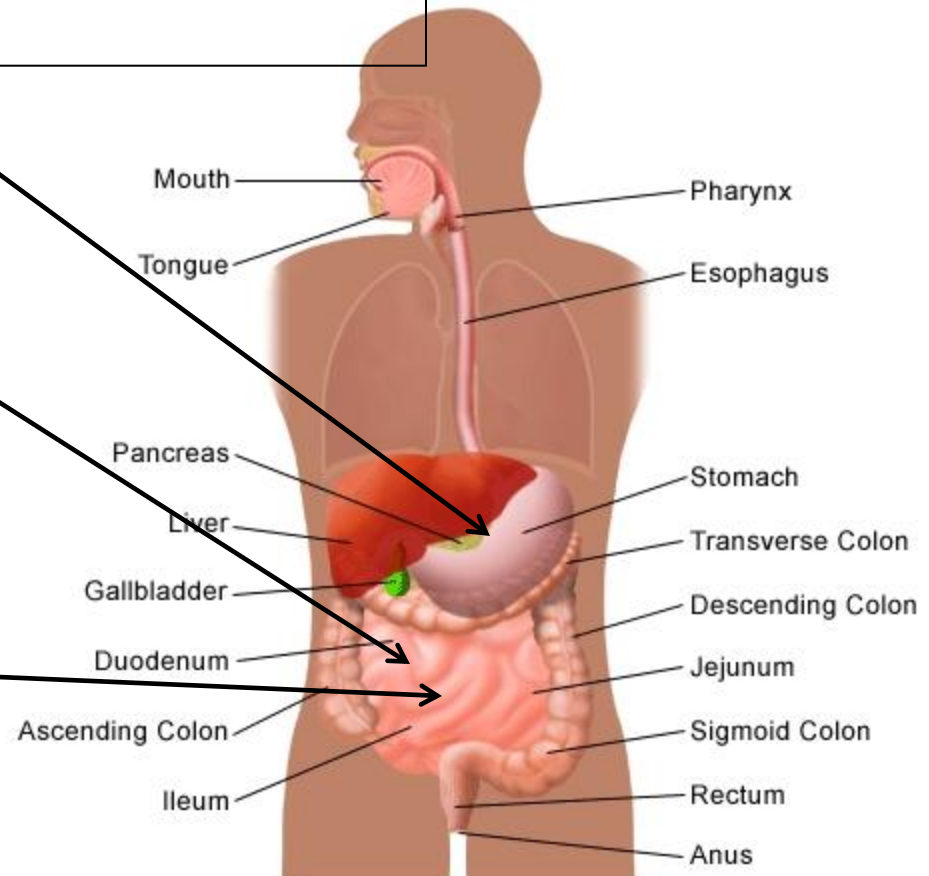
Variazioni pH gastrico:

Ridotta acidità (pH più alto, per uso di antiacidi), ridotto assorbimento di farmaci acidi (tetraciclina, fluoroquinolonici, aspirina, altri)

Aumentata acidità: ridotto assorbimento di farmaci basici (tolbutamide, antidiabetico)

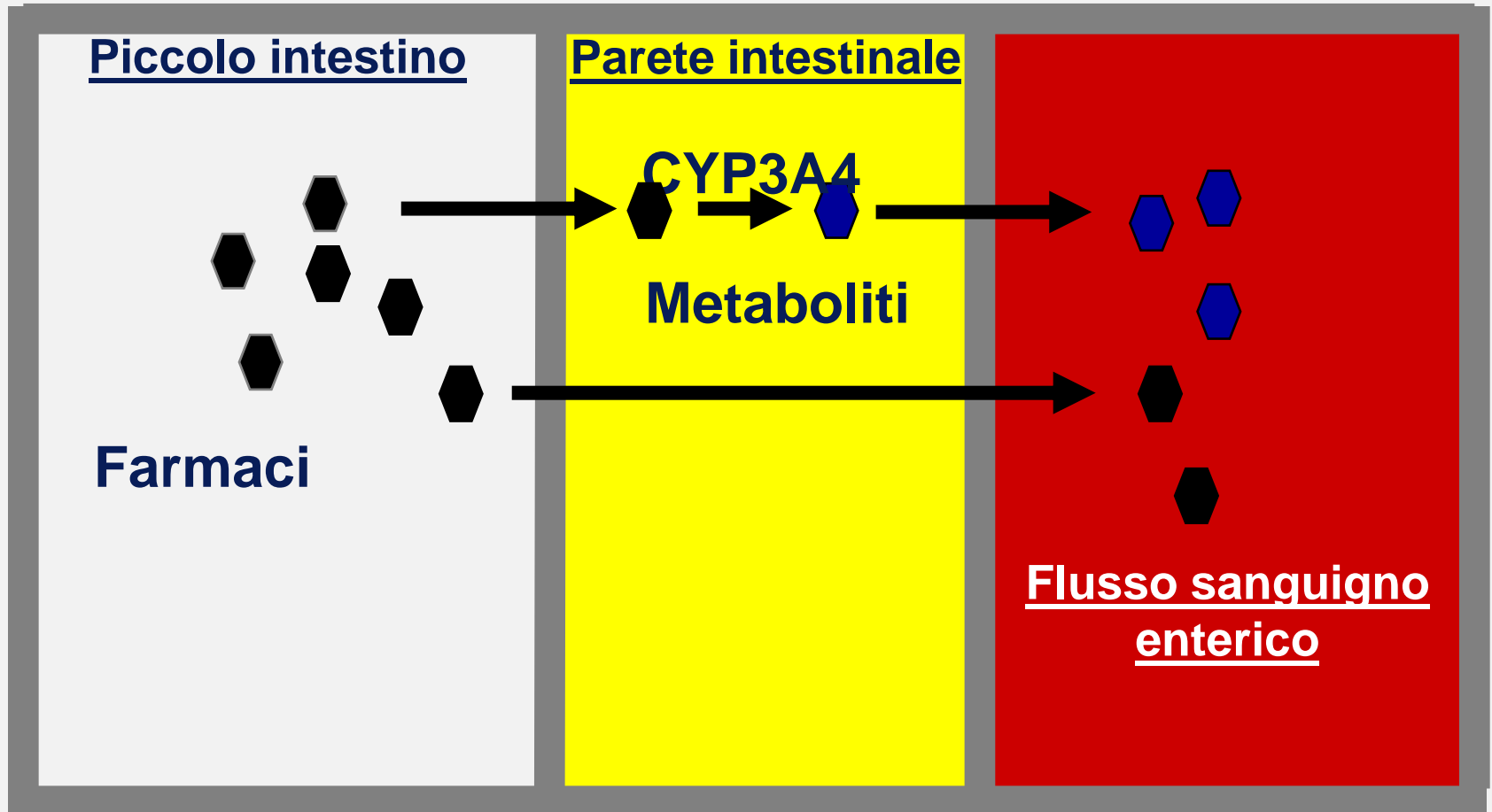
Riduzione della flora batterica (da parte di antibiotici): aumentato assorbimento di farmaci normalmente metabolizzati da flora stessa – L-DOPA, digossina

Danno alla mucosa del tratto GI: spesso a causa di antitumorali, porta a *malassorbimento* di numerosi farmaci



Interazione tra farmaci – Farmacocinetica – interazione in fase di *assorbimento*

Alterazione del *trasporto* di farmaci



Interazione tra farmaci – Farmacocinetica – interazione in fase di *assorbimento*

Alterazione del *trasporto* di farmaci

Il succo di pompelmo contiene alcune sostanze che bloccano l'attività del CYP3A4. L'interazione del farmaco con il succo di pompelmo avviene principalmente per inibizione del CYP3A4 intestinale, ciò causa un più lento smaltimento del farmaco e una sua eccessiva permanenza nell'organismo.

Interazioni con:

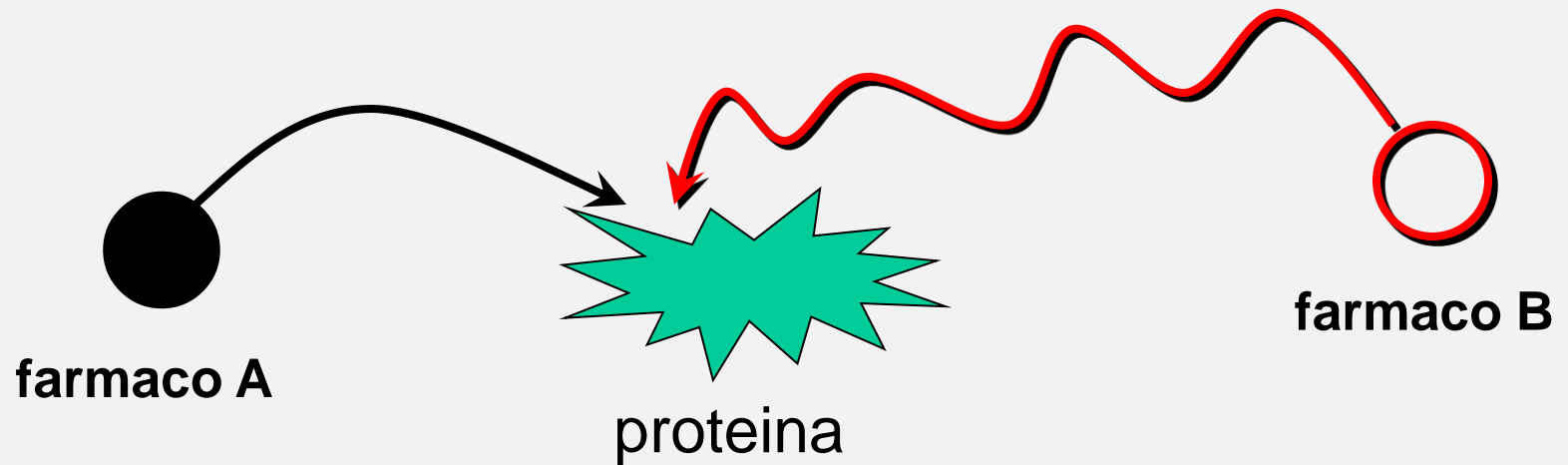
- Calcio antagonisti (antiipertensivi)
- Antiaritmici
- Statine (livelli di colesterolo)
- Immunosoppressori
- Antivirali

**Interazione tra farmaci – Farmacocinetica – interazione in fase
di *distribuzione***

Legame farmaco-proteina

Interazione tra farmaci – Farmacocinetica – *spiazzamento*

Causa aumento della *quota libera* di un farmaco = aumento effetto



il farmaco B *spiazza* il farmaco A dal suo legame alle proteine plasmatiche



aumento della *quota libera ematica* del farmaco A e quindi della sua *attività*



possibilità che *l'attività terapeutica* del farmaco A si trasformi in *attività tossica*

Interazione tra farmaci – Farmacocinetica – *spiazzamento*

Questo tipo di interazione è clinicamente rilevante per i farmaci che legano le proteine plasmatiche per oltre il 95%, che hanno un Vd basso, un indice terapeutico ridotto ed un metabolismo lento e saturabile (cinetica di ordine 0).

Es:

Farmaco A normalmente legato al 99% e libero 1%.

Se B compete con A per legame con proteine e lo spiazza del 4%, quota legata di A scende al 95%, quella libera passa da 1 a 4%, aumentando di 4 volte la *bio-disponibilità di A*, possibile effetto tossico!!

Tolbutamide (legata 96%, Vd = 10 litri); Warfarin (legato 99%, Vd = 9 litri).

Interazione tra farmaci – Farmacocinetica – *spiazzamento*

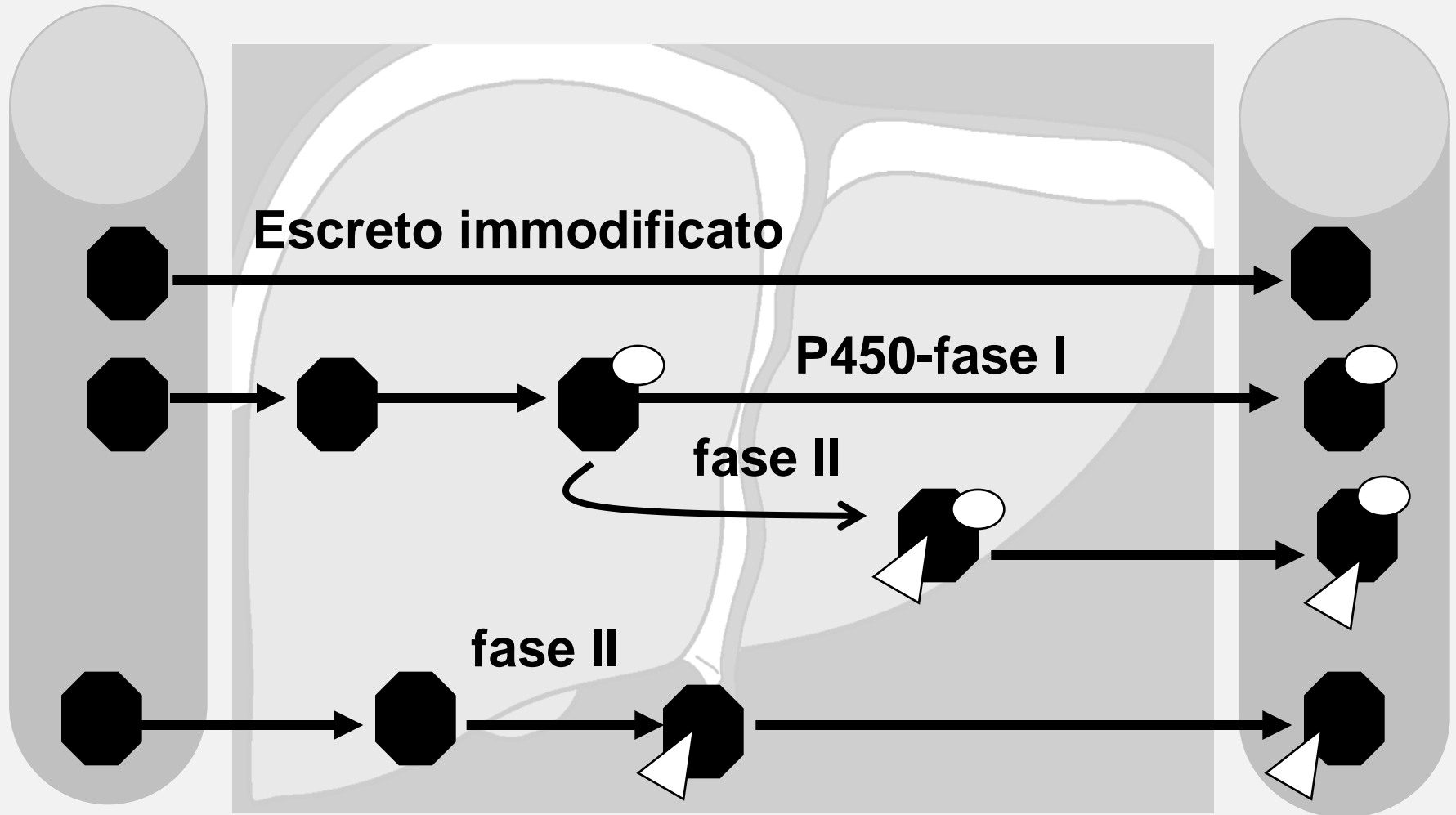
Esempi

- ❖ Salicilati e sulfamidici spiazzano la tolbutamide (antidiabetico) con rischio di ipoglicemia.
- ❖ I FANS spiazzano la warfarina (anticoagulante) con rischio di emorragie.
- ❖ Fenilbutazone, salicilati ed acido valproico spiazzano la fenitoina (antiepilettico) con comparsa di atassia (difficoltà di compiere movimenti volontari).

Interazione tra farmaci - Farmacocinetica

INTERAZIONI METABOLICHE

Interazione tra farmaci – Farmacocinetica- interazioni metaboliche



Interazione tra farmaci – Farmacocinetica – interazioni metaboliche

Inibizione/induzione di enzimi del metabolismo (CYP450)

- ◆ Per competizione sullo stesso sito catalitico: il farmaco meno affine viene *metabolizzato meno*, il suo effetto si prolunga e eliminazione rallenta. Fluoxetina e CYP2D6; ritonavir e CYP3A4, rallenteranno metabolismo ed eliminazione di farmaci substrato di questi enzimi.
- ◆ Induzione enzimatica: *etanolo* induce l'attività di alcuni tipi di CYP450: aumento rischio di *epatotossicità* da *paracetamolo*.
- ◆ Il *succo di pompelmo* interagisce con *calcio antagonisti* (antiipertensivi), aumentandone la concentrazione plasmatica, causa alterazione della glicoproteina-P intestinale.

Interazione tra farmaci – Farmacocinetica – interazioni metaboliche

Interazioni con alimenti e fitoterapici

Interazione tra farmaci – Farmacocinetica – interazioni metaboliche

Sommario

- Il farmaco, oltre a *subire* i processi metabolici, è in grado di *influenzarli*, modificando la metabolizzazione propria e/o di altri farmaci.
- I processi di *induzione* e *repressione* di un sistema enzimatico ad opera di un farmaco possono modificare la farmacocinetica del farmaco stesso o di altri farmaci che siano substrati di quel sistema enzimatico.
- L'induzione enzimatica, in particolare, può causare fenomeni di *tolleranza farmacocinetica*.
- Una lunga serie di *alimenti* (succo di pompelmo), *fitoterapici* e *integratori* OTC (“Over The Counter”, farmaci da banco) può influenzare significativamente la farmacocinetica di molti farmaci.

Interazione tra farmaci - Farmacocinetica

ESCREZIONE

Interazione tra farmaci - Farmacocinetica

INTERAZIONI A LIVELLO DELL'ESCREZIONE

❖ Ultrafiltrazione

Diuretici → aumentano l'escrezione di composti a media o bassa liposolubilità

❖ Secrezione tubulare

Probenecid → (uricosurico, favorisce la eliminazione di acido urico) inibisce l'escrezione di salicilati, alcune penicilline, sulfonamidici, chinolonici, carbapenemici, rifampicina.

❖ Variazione del pH urinario: possono aumentare la quota di farmaco in forma *dissociata* e quindi ridurre il *riassorbimento a livello* del tubulo. Urine basiche ostacolano il riassorbimento di farmaci acidi (barbiturici, chinoloni), mentre urine alcaline riducono il riassorbimento di farmaci basici (morfina, macrolidi ed aminoglicosidi)

Interazione tra farmaci – Interazioni farmacodinamiche

Le interazioni si dicono di tipo *farmacodinamico* quando avvengono a livello *recettoriale*.

1. Additive (effetto $A+B =$ effetto A + effetto B)

Alcol + BDZ (sedazione per azione duplice sul GABA R)

1. Sinergistiche (effetto $A+B >$ effetto A + effetto B)

Paracetamolo + codeina (forte azione analgesica)

1. Antagonistiche (effetto $A+B <$ effetto A + effetto B)

Recettoriale: I farmaci competono per lo stesso recettore con azione opposta (morfina + naloxone, per recettore MOR)

oppure

Funzionale: i farmaci agiscono su recettori diversi con azione opposta sulla stessa funzione: Insulina + cortisonici sulla glicemia