

**Facoltà di Scienze Motorie
Università degli Studi di Verona**

**Corso di
“Farmacologia”
Lezione 8: Interazioni Farmacologiche**

Interazioni farmacologiche

Definizione

Il fenomeno legato alla modificazione degli effetti di un farmaco (terapeutici e tossici) ad opera di un altro o più farmaci somministrati in precedenza o contemporaneamente

EFFETTO DI UNA INTERAZIONE

- Clinicamente utile (*beneficio terapeutico*)
- Sfavorevole (*reazione avversa o fallimento terapeutico*)
- Priva di conseguenze (*clinicamente inapparente*)

Nella pratica clinica l'uso di più farmaci è **spesso utile** per ottenere l'effetto terapeutico desiderato

es. scompenso cardiaco

ipertensione

patologie tumorali

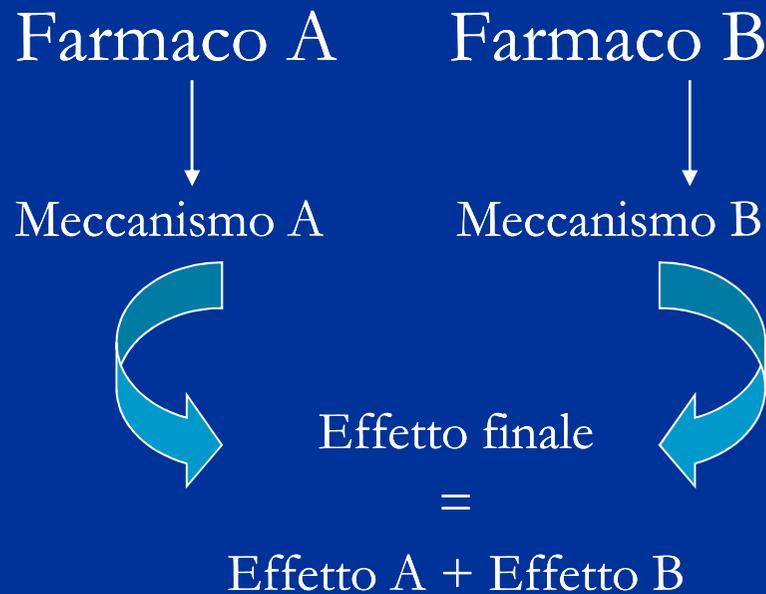
terapia antiretrovirale

IL NUMERO DI MEDICI COME FATTORE DI RISCHIO PER LE INTERAZIONI

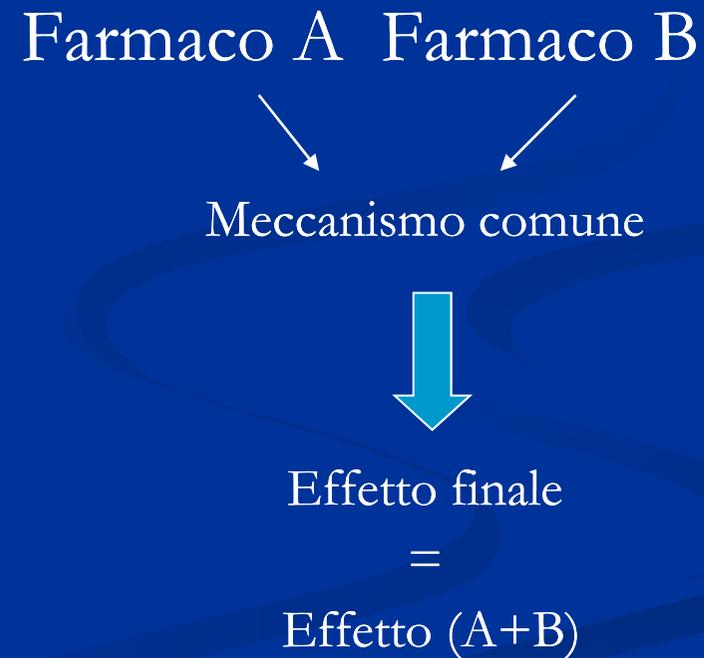
- 56% dei pazienti affermava di avere 3 o più medici curanti
 - *Hamilton RA et al. Pharmacoepidemiology 1998; 18: 1112-20*
- Il rischio di ricevere farmaci con potenziale interazione aumentava con il numero di medici prescrittori
- Il rischio diminuiva quando il paziente utilizzava un'unica farmacia
 - *Tamblyn et al. Can Med Assoc J 1996; 154: 1174-84*

Interazioni tra farmaci

■ Sommazione



■ Addizione



Interazioni tra farmaci

Potenziamento

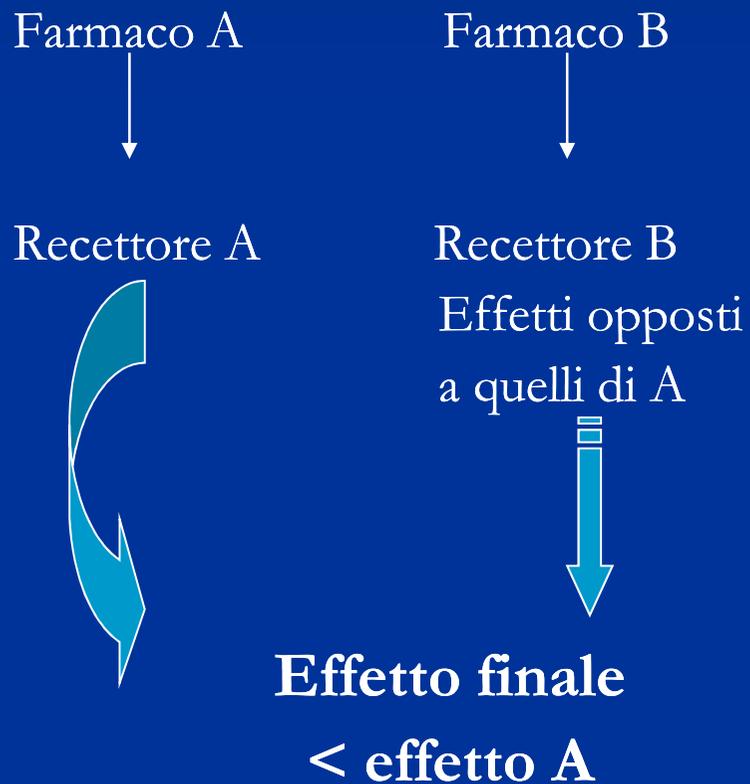


Sinergismo

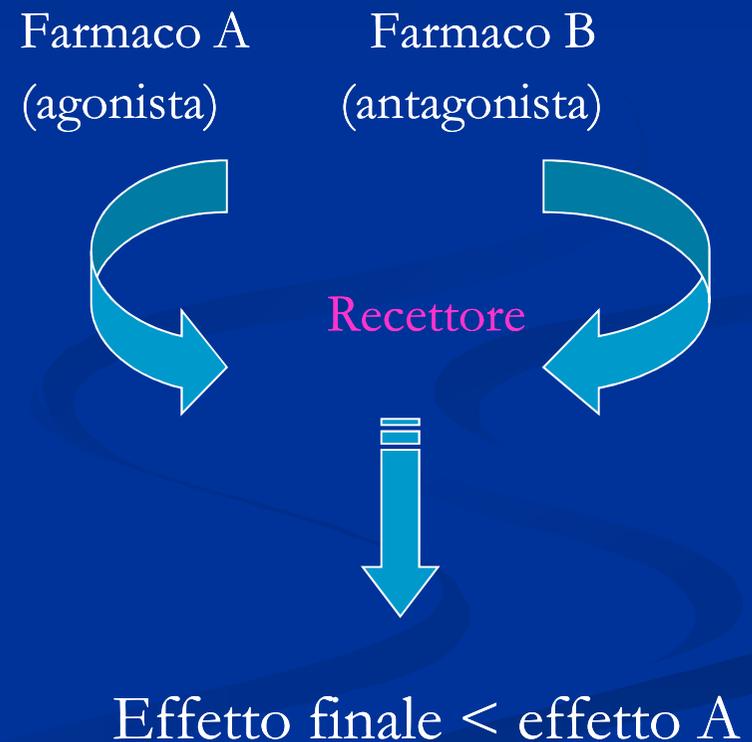


Interazioni tra farmaci

■ Antagonismo fisiologico



■ Antagonismo recettoriale



Interazioni tra farmaci

■ Degradazione

- Assorbimento
- Eliminazione
- Induzione enzimatica

Farmaco B →

Farmaco A



Recettore

Effetto finale < effetto A

■ Neutralizzazione

Farmaco A

+

Farmaco B



Inattivazione

Chimico-
fisica

Effetto finale assente

INTERAZIONI TRA FARMACI

- ✱ Le interazioni tra farmaci sono una delle principali fonti di problemi clinici
- ✱ Le interazioni **farmacodinamiche** in genere si possono prevedere in base all'azione dei farmaci
- ✱ Le interazioni **farmacocinetiche** sono di difficile previsione, sia quali- che quantitativamente
- ✱ **Il metabolismo da citocromo P450** rappresenta il principale sito di interazioni farmacocinetiche

INDUZIONE ENZIMATICA

- Definizione: Aumento reversibile del contenuto di enzimi epatici capaci di metabolizzare certi farmaci causato da somministrazione dei farmaci stessi, di altri farmaci, da abitudini alimentari o da tossine ambientali
- L' induzione può causare un aumento della velocità di distruzione dei farmaci con conseguente diminuzione dei loro effetti (“tolleranza di tipo farmacocinetico”). Può anche potenziare l'azione farmacologica o la tossicità nel caso che il metabolita sia dotato di attività terapeutica o tossica

INIBIZIONE ENZIMATICA

- Alcuni farmaci possono inibire gli enzimi P450 che metabolizzano altri farmaci
- Possono aumentare le concentrazioni di un secondo farmaco nel siero
- Possono portare a tossicità
- Diversamente dall'induzione, l'inibizione enzimatica solitamente inizia con la prima dose dell'inibitore
- L'inibizione è massima quando l'inibitore raggiunge lo stato di equilibrio (da quattro a sette emivite)

Induzione del CYP3A4

SUBSTRATI	INDUTTORI
<p>Benzodiazepine Bloccanti dei canali del calcio Etinil estradiolo Lovastatina Simvastatina Atorvastatina Nefazodone Inibitori di proteasi Sildenafil Tegretol Venlafaxine</p>	<p>Fenobarbital Fenitoina Rifampin Carbamazepine Pioglitazone Erba di S. Giovanni</p> <p>↑</p> <p>Gli induttori possono diminuire i livelli ematici dei substrati e ridurre l'efficacia terapeutica</p>

Induzione del CYP1A2

SUBSTRATI	INDUTTORI
<p>Clozapina Olanzapina (30%) Ciclobenzapirine Imipramina Mexillitene Naproxen Riluzole Tacrina Teofillina</p>	<p>Omeprazolo (Prilosec) Fenobarbitale Fenitoina Rifampicina Fumo di sigarette Carni cotte alla brace</p> <p>↑</p> <p>Gli induttori possono diminuire i livelli ematici dei substrati e ridurre l'efficacia terapeutica</p>

CYP2C9

Substrati	Inibitori
Losartan Valsartan Glipizide Rosiglitzone NSAIDs Celecoxib Fenitoina S-warfarina Torseamide	Fluconazolo Ketoconazolo Metronidazolo Itraconazolo Ritonavir Fluvoxamina Gli inibitori possono potenziare la tossicità dei substrati

CYP3A4

Substrati	Inibitori
<p>Alfentanil Benzodiazepine alprazolam diazepam midazolam Bloccanti del canale del calcio Estradiolo Fentanil Metadone Nefazodone Inibitori delle proteasi Sildenafil Statine atorvastatin lovastatin simvastatin Tacrolimus Tegretol</p>	<p>Claritromicina Eritromicina Nefazodone Azoli antifungini ketoconazolo itraconazolo Cimetidina Inibitori delle proteasi Ciprofloxacina</p> <p>Succo di pompelmo</p> <p>Gli inibitori possono potenziare la tossicità dei substrati</p>

CYP1A2

Substrati	Inibitori
<p>Clozapina Olanzapina Ciclobenzaprina Imipramina Mexillitene Naproxene Riluzolo Tacrina Teofillina R-Warfarina</p>	<p>Antibiotici Quinolonici Es. ciprofloxacina Fluvoxamina Propafenone</p> <p>Succo di pompelmo?</p> <p>Gli inibitori possono potenziare la tossicità dei substrati</p>

CYP2D6

Substrati	Inibitori
<p>Atomoxetina Antidepressivi triciclici Venlafaxina (Effexor) Fluoxetina (Prozac) Paroxetina (Paxil) Antipsicotici Aloperidolo (Haldol) Perfenazina (Trilafon) Risperidone (Risperidal) Tioridazina (Mellaril) Beta bloccanti Metoprololo (Lopressor) Penbutololo (Levatol) Propanololo (Inderal) Timololo (Blocadren) Narcotici Codeina, tramadolo Dextrometorfano</p>	<p>SSRIs (es. Paxil e Prozac)</p> <p>Amiodarone Clomipramina Aloperidolo Metadone Quinidina Ritonavir</p> <p>Cimetidina (OTC) Clorfeniramina (OTC) Difenidramina (OTC) Bromfeniramina (OTC)</p>

Interazioni farmaceutiche

- Farmaci miscelati prima della somministrazione (es. stessa siringa) possono determinare reazioni chimico-fisiche con:
 - **inattivazione** dei composti (es. precipitazione, neutralizzazione)
 - **trasformazione** in composti tossici

Esempi di **incompatibilità**: meticillina + kanamicina,
idrocortisone + metaraminolo

Regola generale: i farmaci NON devono essere mescolati tra loro

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo, ma non quello d'arancia dolce, aumenta la biodisponibilità di diversi farmaci, in particolare dei Ca-antagonisti.

Nel caso della felodipina, che normalmente ha una biodisponibilità del 15% dopo metabolismo di primo passaggio, il succo di pompelmo produce concentrazioni di farmaco circa 3 volte più elevate della norma.

Le conseguenze nei pazienti ipertesi borderline sono un'aumentata riduzione della pressione arteriosa ed un incremento della frequenza cardiaca.

Le reazioni avverse correlate alla vasodilatazione (es. cefalea) sono di conseguenza più frequenti, con una notevole variabilità individuale.

Il succo di pompelmo inibisce selettivamente, nel tratto GI, il CYP3A4.

La durata dell'inibizione intestinale del CYP3A4 dura fino a 24 ore dopo l'assunzione del succo. Così anche se si ritarda di diverse ore la somministrazione del farmaco l'interazione è ugualmente significativa.

Farmaci e succo di pompelmo



Classe	Farmaci	Possibili eventi avversi
Ansiolitici	Buspirone, diazepam midazolam, triazolam	↓ capacità psicomotorie, ↑ della sedazione
Antiaritmici	Amiodarone	Aritmie
Antidepressivi	Clomipramina	Sonnolenza, depressione resp.
Antiepilettici	Carbamazepina	Sonnolenza, atassia, nausea
Antistaminici	Terfenadina	Aritmie, prolungamento Q-T
Calcioantagonisti	Amlodipina, felodipina Nifedipina, nimodipina	Tachicardia, ipotensione

Interazioni con le erbe

PRINCIPALI DROGHE VEGETALI CHE CAUSANO INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

IPERICO: warfarin, digossina, antidepressivi, ansiolitici, ormoni sessuali, antivirali, immunosoppressori, antitumorali, anestetici, teofillina

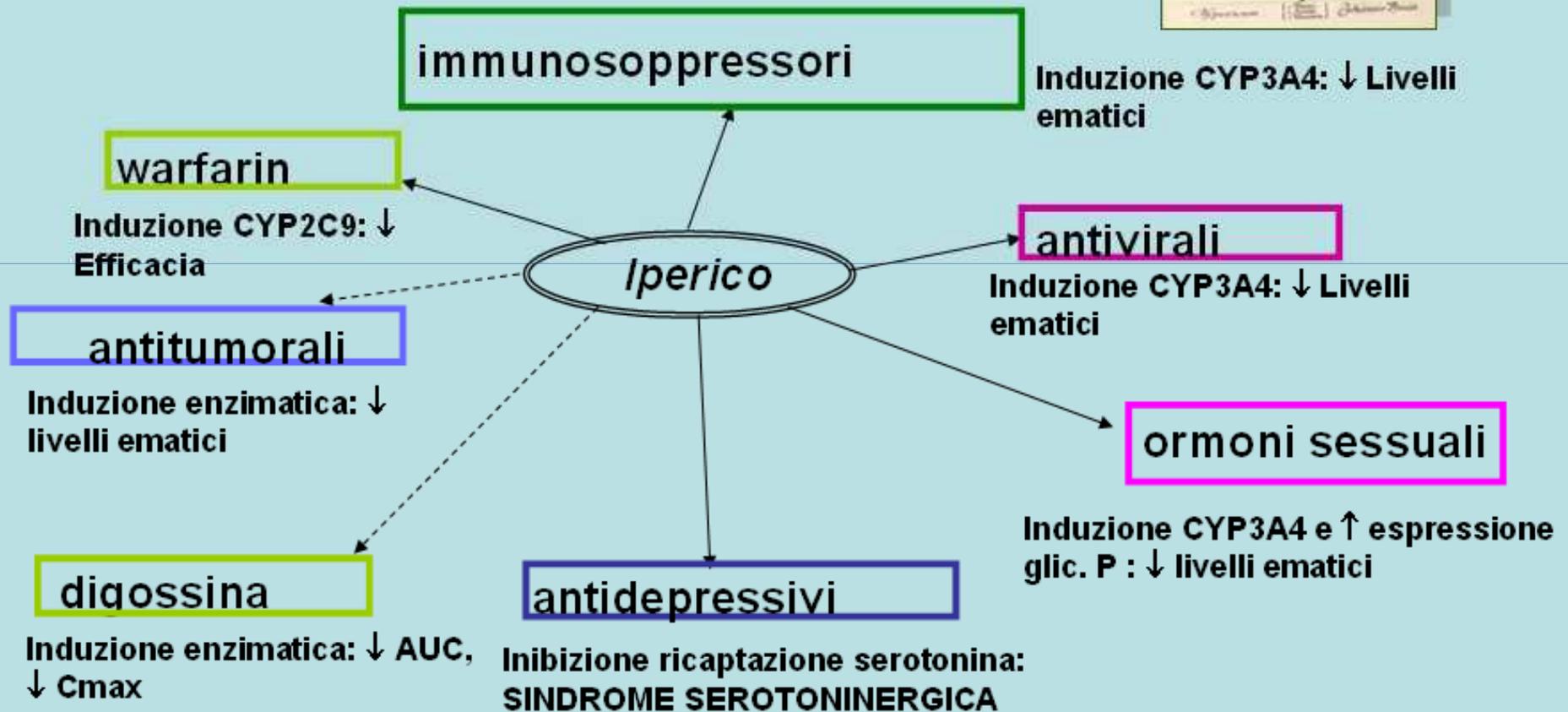
GINKGO: warfarin, calcio antagonisti, antinfiammatori, antidepressivi, salicilati

AGLIO: warfarin, ACE inibitori, antivirali, antiinfiammatori

GINSENG: warfarin, antiipiastrinici, antidepressivi, antiepilettici

IPERICO (*Hypericum perforatum*)

Il principale meccanismo d'interazione riguarda
l'INDUZIONE DEL CYP3A4.

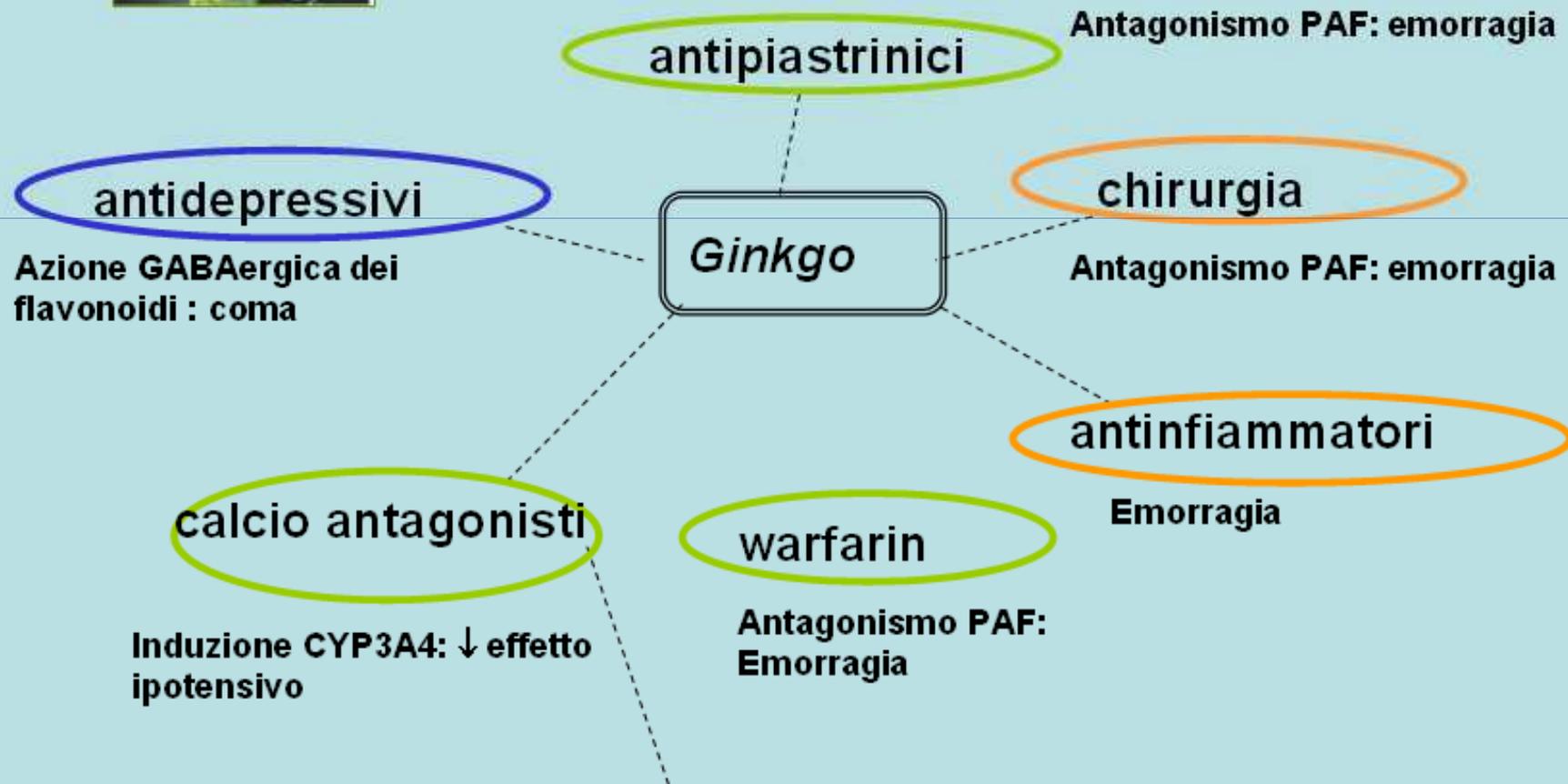




GINKGO

(*Ginkgo biloba*)

Il ginkgo riduce l'aggregazione piastrinica



L'aglio è usato
nell'iperlipidemia,
nell'ipertensione e in altre
afezioni del sistema
cardiovascolare



AGLIO (*Allium sativum*)

antivirali

Azione su CYP 2C, 2D,
3A : ↓ AUC, ↓ Cmax

chirurgia

Sanguinamento

warfarin

Antagonismo PAF: emorragia

Aglio

ACE inibitori

Ipotensione

GINSENG (*Panax ginseng*)



Il ginseng è usato principalmente come adattogeno

