

Interazioni farmacologiche

Definizione

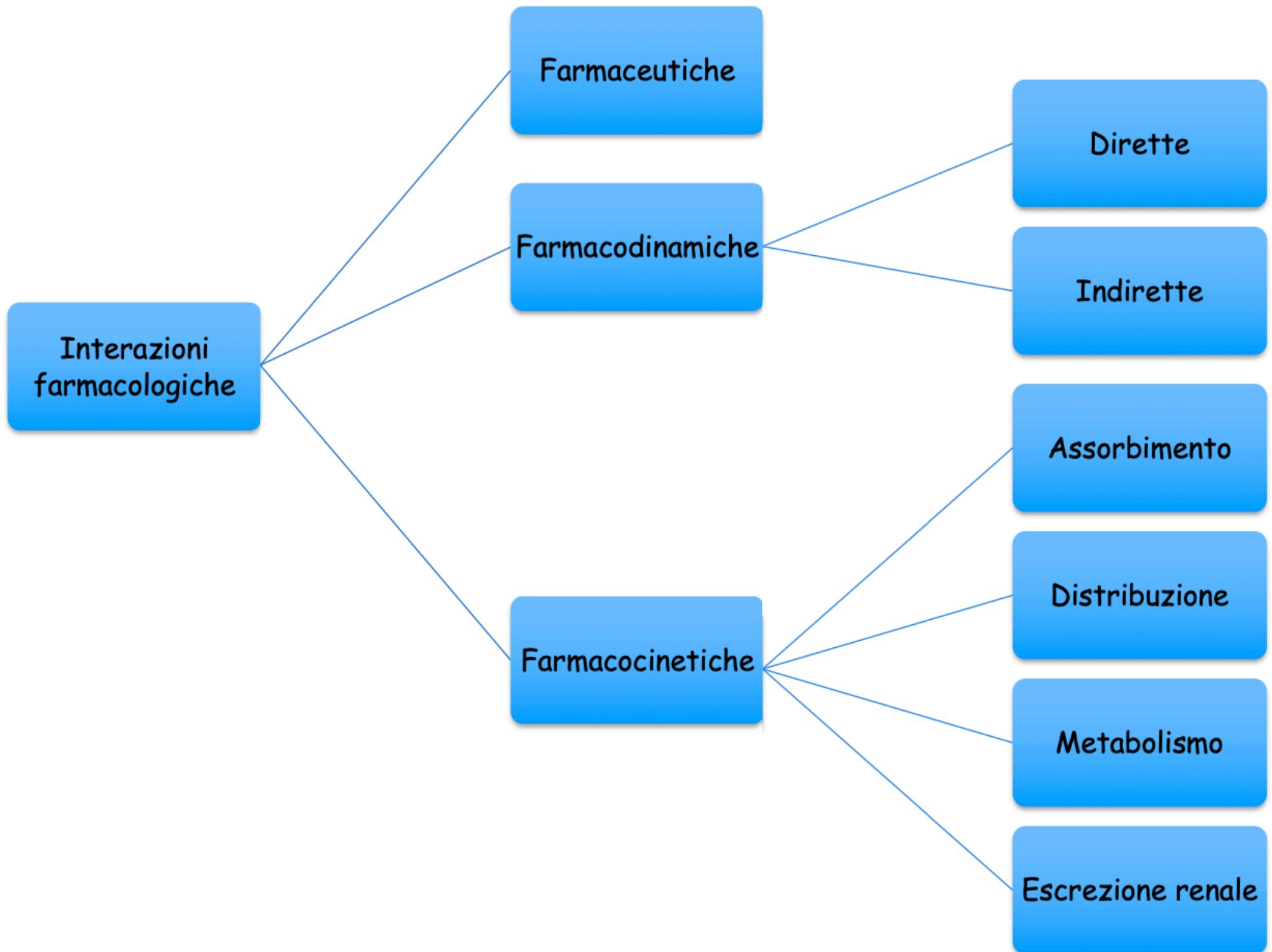
Il fenomeno legato alla modificazione degli effetti di un farmaco (terapeutici e tossici) ad opera di un altro o più farmaci somministrati in precedenza o contemporaneamente

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**



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

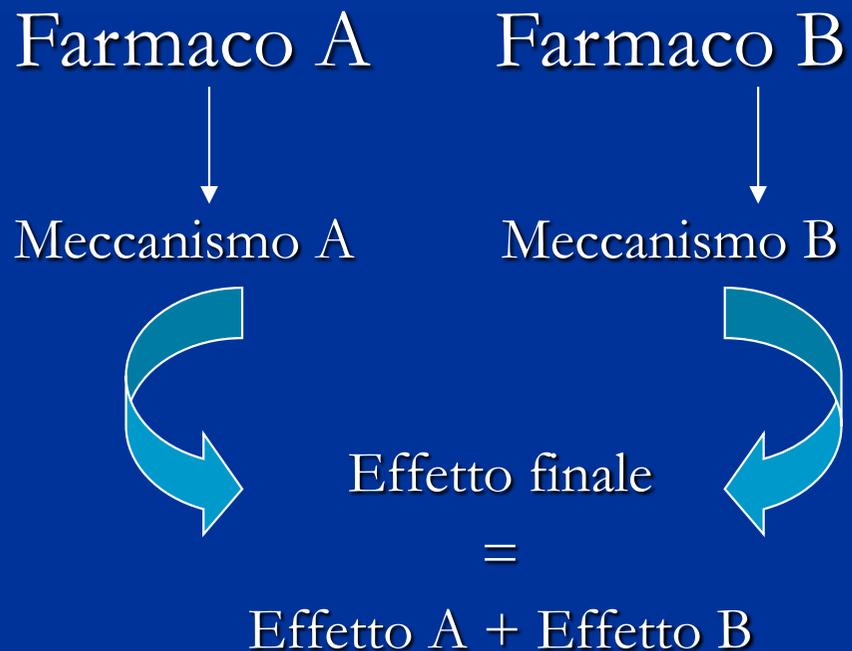
Regola generale: i farmaci NON devono essere mescolati tra loro

INTERAZIONI TRA FARMACI

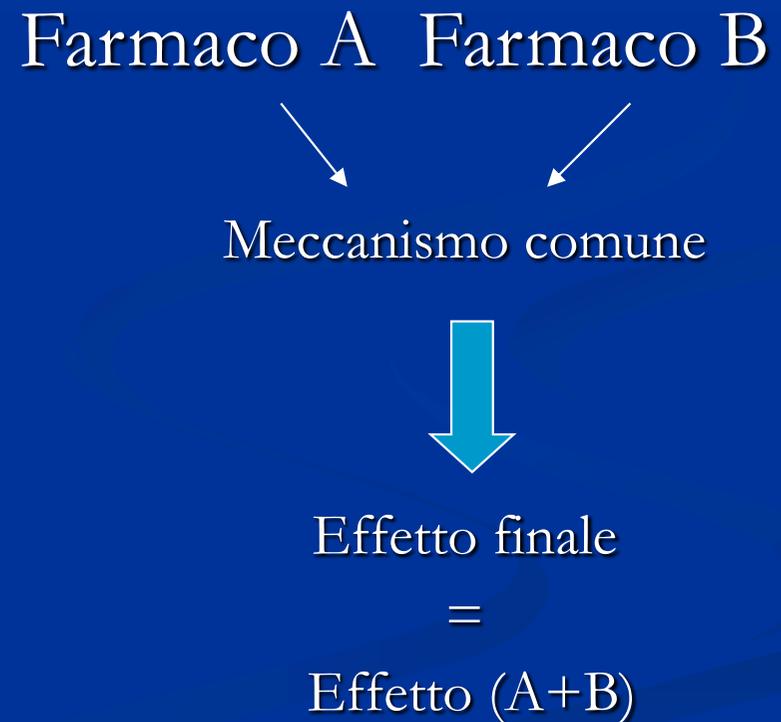
- Le interazioni tra farmaci sono una delle principali fonti di problemi clinici
- Le interazioni **farmacodinamiche** in genere si possono prevedere in base all'azione dei farmaci
- Le interazioni **farmacocinetiche** sono di difficile previsione, sia quali- che quantitativamente
- **Il metabolismo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

Interazioni tra farmaci

■ Sommazione



■ Addizione



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 |

TOLLERANZA (o abitudine):

Diminuzione della risposta farmacologica ad una determinata dose di farmaco (a seguito di somministrazioni ripetute)

TACHIFILASSI:

Tolleranza che si instaura rapidamente (dopo poche somministrazioni di farmaco. Es: nitriti, amine simpaticomimetiche)

BRADIFILASSI:

Tolleranza che si instaura lentamente (dopo numerose somministrazioni di farmaco)

FARMACODIPENDENZA:

La condizione che porta alla ricerca e alla somministrazione compulsiva di un farmaco, con alterazioni del comportamento se questo è necessario per assicurarsene la fornitura. L'uso continua nonostante la presenza di effetti psicologici o fisici avversi prodotti dal farmaco.

- Dipendenza psichica: desiderio incoercibile di assumere la sostanza

- Dipendenza fisica: comparsa di una crisi di astinenza dopo sospensione dell'assunzione della sostanza

PROBLEMI LEGATI ALLA INTRODUZIONE E REINTRODUZIONE DEI FARMACI

INTRODUZIONE

- risposta normale (normosensibilità)
- risposta aumentata (ipersensibilità - iper reattività congenita **IDIOSINCRASIA**)
- risposta ridotta (iposensibilità) o alcun effetto (insensibilità congenita)

REINTRODUZIONE

- **risposte successive uguali alla prima (azione costante)**
- **risposta aumentata con il ripetersi delle somministrazioni, ma con costante sensibilità-reattività (FARMACOACCUMULO)**
- **risposte ridotte progressivamente sino alla scomparsa dell'azione farmacologica (farmacoiposensibilità e iporeattività acquisita, FARMACOABITUDINE)**
- **risposte abnormi dovute ad ipersensibilità (FARMACOALLERGIA)**
- **risposte aumentate e/o abnormi alla sospensione improvvisa o meno del farmaco (EFFETTO REBOUND SINDROME DI ASTINENZA)**

FARMACOACCUMULO

- da reintroduzione troppa ravvicinata, prima che sia conclusa l'azione precedente
- da lenta escrezione del farmaco con lunga durata di azione (**emetina-digossina**)
- da interazione farmacologica (es. farmacorepressione)
- da alterata metabolizzazione e/o escrezione (**patologie epatiche-patologie renali**)

REAZIONI AVVERSE (ADR)

- ogni farmaco è “ Giano bifronte”
- valutazione del rapporto **rischio/beneficio**
- malattie iatrogene (iatrogeniche)
- **FARMACOVIGILANZA**

Modulazione delle risposte recettoriali

Causate da eccesso di stimolazione

Desensitizzazione

Condizione per cui un recettore non risponde più all'agonista pur essendo presente sia il farmaco che il recettore

Fenomeno che ha luogo per molti recettori (anche non di tipo recettore-canale)

Spesso legato a fosforilazione modulata da altri recettori

Downregulation

Condizione per cui una cellula riduce la risposta ad un agente/farmaco riducendo il numero di recettori presenti per quella sostanza

Causate da mancanza di stimolazione

Upregulation

Condizione per cui una cellula aumenta la propria sensibilità all'agente/farmaco mancante aumentando il numero di recettori presenti per quella sostanza

Provoca iperreattività

Situazione classica: denervazione o uso cronico di antagonisti

FARMACOALLERGIA

POSSIBILITA' VARIE DI FORMAZIONE IN VIVO DI COMPLESSI APTENE-PROTEINA



MECCANISMI ALLERGICI

ESPOSIZIONE INIZIALE

composto o suoi metaboliti
(aptene)



coniugazione con proteine
(antigene)



l'antigene elicit la formazione
di proteine cellulari o umorali
(anticorpi)

SUCCESSIVA ESPOSIZIONE

composto o suoi metaboliti
(aptene)



coniugazione con proteine
(antigene)



REAZIONE
ANTIGENI-ANTICORPI



danno cellulare

liberazione di mediatori



MEDICAMENTI E COMPOSTI MOLTO FREQUENTEMENTE INTERESSATI IN REAZIONI ANAFILATTICHE E ANAFILATTOIDI

MACROMOLECOLE

Sieri, α -globuline umane, destrani (compreso il Fe-destrano), estratti di allergeni, estratti di organi, vaccini, veleni

AGENTI DIAGNOSTICI

Alfazurina, bromosulfonftaleina*, coloranti, fluorescina, mezzi di contrasto iodati*, rosso Congo, sodio deidrocolato, trifenilmetano

CHEMIOTERAPICI

Ac. p-aminosalicilico, amfotericina B, bacitracina, cefalosporine, clindamicina, etambutolo, kanamicina, lincomicina, penicilline, penicillina procaina*, polimixina B*, streptomina, sulfonamidici, tetracicline, vancomicina

ENZIMI

Asparaginasi, chimotripsina, tripsina, papaina, penicillinasi, streptochinasi

ORMONI

ACTH, insulina, calcitonina

ALTRI FARMACI

Ac. acetilsalicilico*, alfaxolone, aminopirina, anestetici locali*
bleomicina, clorpromamide, colchicina, cromoglicato, dantrolene,
diuretici mercuriali, eparina, gallamina, glafenina, indometacina,
meprobamato, oppiacei (eroina)*, ossido di etilene, probenecid,
procaina, succinilcolina*, tiopentale*, d-tubocurarina*, vitamine e B₁
e B₁₂

* Si verificano molto frequentemente reazioni anafilattoidi

CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI ALLERGICHE SECONDO IL MECCANISMO IMMUNOLOGICO SOSPETTATO

| TIPO | MEDIATORI | MANIFESTAZIONI CLINICHE |
|------------------|--------------------------|--|
| I | IgE (IgG) | Anafilassi sistemica, asma, orticaria, angioedema |
| II e III | IgG, IgM, \pm C' | Malattia da siero, vasculite, febbre, citopenia ematica, orticaria diffusa, eritema nodoso, glomerulite, alveolite allergica |
| IV | linfociti T linfocine | Eritrodermia <i>rash</i> morbilliforme e maculopapulare, febbre, sindrome di Lyell, dermatite da contatto |
| Non ben definita | | Fotosensibilità, lupus eritematoso, epatite, pancitopenia |

REAZIONI ALLERGICHE SECONDO GELL E COOMBS

REAZIONI DI TIPO I (o anafilattico)

Per interazione degli **anticorpi IgE** della superficie dei mastociti, basofili, ecc., in assenza del complemento e liberazione di H- 5HT-PG-SRS-A.

Tali reazioni sono date da tali farmaci:

Sieri, allergeni sensibilizzanti, antibiotici (penicilline), anestetici locali, narcotici, curarici, insulina, FANS, vitamina B₁, eparina, mezzi di contrasto iodati, ecc.

Shock anafilattico: sudorazione fredda, edema, broncostrizione, collasso cardiocircolatorio, tachicardia-bradicardia, arresto cardiaco e respiratorio, morte.

REAZIONI DI TIPO II (o citolitica o citotossica)

Per interazione di anticorpi IgG e IgM su antigeni di membrane cellulari o antigeni-aptenti adsorbiti a membrane; reazione antigene-anticorpo → lisi delle membrane attraverso gli enzimi litici del complemento.

La reazione allergica interessa le emazie, piastrine, neutrofili, cellule renali e di altri apparati

Manifestazioni cliniche: anemia immunolitica (penicillina, α -metildopa, levodopa - ac. mefenamico) neutropenia a brusca insorgenza (FANS) porpora trombocitopenica (acetazolamide, clorotiazide, antazolina, desipramina, digitossina, difenildantoina, sali di oro, PAS, α -metildopa, chinidina, rifampicina) nefropatie interstiziali acute (penicilline, rifampicina, difenildantoina, FANS, allopurinolo) cistite allergica.

REAZIONI DI TIPO III

Interazione in presenza di complemento con IgA, IgG, IgM libere nel plasma, formazione di immunocomplessi che liberano enzimi lisosomiali e H.

Manifestazioni cliniche: malattia da siero (dopo 1-2 settimane dal trattamento con ACTH, PAS, penicilline, sulfonamidici, streptomina) polmoniti da ipersensibilità (o alveoliti allergiche nitrofurantoina, sali di oro, metotrexato, ciclofosfamide, bleomicina, eroina, metadone, salicilato, ozono, cromoglicato, cortisonici) vasculiti (come la periartrite nodosa) lupus eritematoso sistemico (LES, procainamide, idralazina, isoniazide, clorpromazina, chinidina, β -bloccanti, α -metildopa, litio, nitrofurantoina, sali di oro, fenilbutazone, sulfamidici).

REAZIONI DI TIPO IV (o cellulare o cellulo-mediata o ritardata)

Per interazione con **anticorpi sessili dei linfociti T**, con morte di tali cellule e liberazione di linfocine, trombosi, alterazioni dei capillari.

Manifestazioni cliniche: dermatite da contatto (**neomicina, benzocaina, idrossiclorochina, glucocorticoidi**) febbre da farmaci (**penicilline, cefalosporine, sulfonamidici, INI, nitrofuranici, α -metildopa, chinidina, allopurinolo, ecc.**) stomatite allergica (**sali di oro, fenilbutazone, collutorio, dentrificio, d-penicillamina**) rinite allergica – pancreatite (**anticoncezionali, tiazidici, tetraciclina, fenformina, cimetidina**) epatiti – ittero simil-epatico (**alotano, ac. valproico**) encefalomielite acuta disseminata post-vaccinica (**rabbia, vaiolo**) sindrome di Reye (**ASA**).