

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Interazioni farmacologiche

- *Interazioni Farmaco-farmaco*
- *Interazioni Farmaco-cibo*
- *Interazioni Farmaco-vegetali*

Conseguenze delle interazioni farmaco-farmaco

- **Intensificazione degli effetti (*potenziante*)**
 - Effetti terapeutici aumentati
 - Effetti avversi aumentati
- **Riduzione degli effetti (*inibitorie*)**
 - Effetti terapeutici ridotti
 - Effetti avversi ridotti
- **Creazione di nuovi effetti**

Meccanismi di base delle interazioni farmaco-farmaco

- **Interazione diretta chimica o fisica**
 - *Non bisogna mai combinare due o più farmaci nello stesso contenitore a meno che non sia stato stabilito che non c'è un'interazione diretta*
- **Interazione farmacocinetica**
 - Assorbimento alterato
 - Distribuzione alterata
 - Competizione per il legame alle proteine
 - Alterazione del pH extracellulare
 - Metabolismo alterato
 - Induzione degli isozimi CYP
 - Inibizione degli isozimi CYP
 - Escrezione renale alterata
 - Interazioni che coinvolgono la P-glicoproteina
 - Assorbimento ridotto
 - Ridotta esposizione fetale ai farmaci
 - Ridotta esposizione del cervello ai farmaci
 - Aumentata eliminazione dei farmaci
- **Interazione farmacodinamica**
 - Interazioni sullo stesso recettore
 - Interazioni risultanti da azioni su siti separati
- **Tossicità combinata**

Tabella 1: Farmaci che sono substrati importanti, inibitori o induttori di specifici isozimi CYP			
CYP	Substrati	Inibitori	Induttori
CYP1A2	Caffeina, clomipramina, clozapina, sertralina, teofillina	Cimetidina Fluvoxamina Ticlopidina Fluorochinoloni	Omeprazolo Tabacco
CYP2C9	Diclofenac, ibuprofene, irbesartan, piroxicam, losartan, tamoxifene, tolbutamide, warfarin	Azoli antimicotici Imatinib Fluvastatina Zafirlukast	Rifampina
CYP2C19	Omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, diazepam, nelfinavir, voriconazolo	Cimetidina Isoniazide Fluvoxamina	Rifampina
CYP2D6	<i>Farmaci del SNC:</i> amitriptilina, atomoxetina, desipramina, imipramina, paroxetina, aloperidolo, tioridazina, risperidone <i>Farmaci antiaritmici:</i> mexiletine, propafenone <i>Beta-bloccanti:</i> propranololo, metoprololo, timololo <i>Oppioidi:</i> codeina, idrocodone, destrometorfano	Cimetidina Fluoxetina Paroxetina Aloperidolo Imatinib Quinidina Amiodarone Ritonavir	
CYP3A4	<i>Bloccanti dei canali del calcio:</i> diltiazem, felodipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil <i>Immunosoppressivi:</i> ciclosporina, tacrolimo <i>Steroidi:</i> budesonide, cortisolo, progesterone, 17-beta-estradiolo, testosterone <i>Antibiotici macrolidi:</i> claritromicina, eritromicina, troleandomicina <i>Farmaci anticancro:</i> ciclofosfamide, tamoxifene, vincristina, vinblastina, ifosfamide, gefitinib <i>Benzodiazepine:</i> alprazolam, midazolam, triazolam <i>Oppioidi:</i> alfentanil, fentanil, sulfentanil <i>Inibitori della HMG-CoA reduttasi:</i> lovastatina, simvastatina, atorvastatina <i>Inibitori delle proteasi HIV:</i> indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir Altri: quinidina, sildenafil, eletripan, ziprasidone	Azoli antimicotici Amiodarone Claritromicina Eritromicina Succo di pompelmo Mibefradil Imatinib Indinavir Ritonavir Nevirapina Troleandomicina	Isoniazide Rifampina Carbamazepina Fenitoina Nefazodone Barbiturici Efavirenz Erba di San Giovanni

Significato clinico delle interazioni farmaco-farmaco

Minimizzare le interazioni avverse farmaco-farmaco

- Diminuire la poli-farmacoterapia
- Storia farmacologica accurata
- Aggiustamento del dosaggio
- Aggiustamento dei tempi di somministrazione
- Monitoraggio dei segni precoci di tossicità
- Vigilanza per farmaci a basso indice terapeutico

Interazioni farmacologiche

- *Interazioni Farmaco-farmaco*
- ***Interazioni Farmaco-cibo***
- *Interazioni Farmaco-vegetali*

Impatto del cibo sull'assorbimento dei farmaci

- Assorbimento diminuito
- Assorbimento aumentato

Tabella 2: Alcuni farmaci i cui livelli possono essere aumentati dal succo di pompelmo		
Farmaco	Indicazioni	Conseguenze potenziali degli aumentati livelli farmacologici
<i>CCB diidropiridinici:</i> amlodipina, felodipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nisoldipina	Ipertensione; angina pectoris	Tossicità: eruzione, mal di testa, tachicardia, ipotensione
<i>CCB non diidropiridinici:</i> diltiazem, verapamil	Ipertensione; angina pectoris	Tossicità: bradicardia, blocco cardiaco AV, ipotensione, costipazione
<i>Inibitori della HMG-CoA reduttasi:</i> lovastatina, simvastatina (effetto minimo su atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, o rosuvastatina)	Diminuzione del colesterolo	Tossicità: mal di testa, disturbi al tratto GI, tossicità epatica e muscolare
Amiodarone	Aritmie cardiache	Tossicità
Caffeina	Previene la sonnolenza	Tossicità: agitazione, insonnia, convulsioni, tachicardia
Carbamazepina	epilessia; disordine bipolare	Tossicità: atassia, sopore, nausea, vomito, tremori
Buspirone	Ansia	Sopore, disforia
Triazolam	Ansia; insonnia	Aumento della sedazione
Midazolam	Induzione dell’anestesia; sedazione cosciente	Aumento della sedazione
Saquinavir	Infezione da HIV	Aumento dell’effetto terapeutico
Ciclosporina	Previene il rigetto dei trapianti d’organo	Effetti terapeutici aumentati. Sse i livelli salgono troppo, insorgeranno tossicità epatica e renale
Sirolimo e Tacrolimo	Previene il rigetto dei trapianti d’organo	Tossicità
<i>SSRI:</i> fluoxetina, fluvoxamina, sertalina	Depressione	Tossicità: sindrome serotoninergica
Pimozide	Sindrome di Tourette	Tossicità: Prolungamento del QT che determina aritmia ventricolare con rischio per la vita
Praziquantel	Schistosomiasi	Tossicità
Destrometorfano	Tosse	Tossicità
Sildenafil	Disfunzione erettile	Tossicità

Tabella 2: Alcuni farmaci i cui livelli possono essere aumentati dal succo di pompelmo		
Farmaco	Indicazioni	Conseguenze potenziali degli aumentati livelli farmacologici
<i>CCB diidropiridinici</i> : amlodipina, felodipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nisoldipina	Ipertensione; angina pectoris	Tossicità: eruzione, mal di testa, tachicardia, ipotensione
<i>CCB non diidropiridinici</i> : diltiazem, verapamil	Ipertensione; angina pectoris	Tossicità: bradicardia, blocco cardiaco AV, ipotensione, costipazione
<i>Inibitori della HMG-CoA reduttasi</i> : lovastatina, simvastatina (effetto minimo su atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, o rosuvastatina)	Diminuzione del colesterolo	Tossicità: mal di testa, disturbi al tratto GI, tossicità epatica e muscolare
Amiodarone	Aritmie cardiache	Tossicità
Caffeina	Previene la sonnolenza	Tossicità: agitazione, insonnia, convulsioni, tachicardia
Carbamazepina	epilessia; disordine bipolare	Tossicità: atassia, sopore, nausea, vomito, tremori
Buspirone	Ansia	Sopore, disforia
Triazolam	Ansia; insonnia	Aumento della sedazione
Midazolam	Induzione dell’anestesia; sedazione cosciente	Aumento della sedazione
Saquinavir	Infezione da HIV	Aumento dell’effetto terapeutico
Ciclosporina	Previene il rigetto dei trapianti d’organo	Effetti terapeutici aumentati. Sse i livelli salgono troppo, insorgeranno tossicità epatica e renale
Sirolimo e Tacrolimo	Previene il rigetto dei trapianti d’organo	Tossicità
<i>SSRI</i> : fluoxetina, fluvoxamina, sertalina	Depressione	Tossicità: sindrome serotoninergica
Pimozide	Sindrome di Tourette	Tossicità: Prolungamento del QT che determina aritmia ventricolare con rischio per la vita
Praziquantel	Schistosomiasi	Tossicità
Destrometorfano	Tosse	Tossicità
Sildenafil	Disfunzione erettile	Tossicità

Impatto del cibo sulla tossicità dei farmaci

- Inibitori MAO/cibi ricchi in tiramina
- Teofillina/caffeina
- Diuretici risparmiatori di potassio/sostituti salini
- Antiacidi/bevande citriche

Tempistica della somministrazione dei farmaci in relazione ai pasti

Interazioni farmacologiche

- *Interazioni Farmaco-farmaco*
- *Interazioni Farmaco-cibo*
- ***Interazioni Farmaco-vegetali***

Punti chiave

- Alcune interazioni farmaco-farmaco sono volute e benefiche; altre sono non volute e negative
- Le interazioni farmaco-farmaco possono intensificare gli effetti, possono diminuirli, o dare un effetto completamente nuovo
- Le interazioni potenzianti sono benefiche quando aumentano gli effetti terapeutici e negativi quando aumentano gli effetti avversi
- Le interazioni inibitorie sono benefiche quando diminuiscono gli effetti avversi e negative quando diminuiscono gli effetti terapeutici
- Poiché i farmaci possono interagire in soluzione, non bisogna mai associare due o più farmaci nello stesso contenitore a meno che non si sappia con certezza che non avvengono interazioni dirette tra di loro
- Le interazioni farmacologiche possono determinare un aumento o una diminuzione dell'assorbimento
- La competizione per il legame alle proteine plasmatiche raramente determina un aumento prolungato o significativo dei livelli plasmatici di farmaco libero
- I farmaci che inducono gli enzimi di metabolizzazione epatica possono accelerare il metabolismo di altri farmaci
- Quando un agente induttore è aggiunto al regime terapeutico, può essere necessario aumentare il dosaggio di altri farmaci. Al contrario quando un agente induttore viene interrotto, i dosaggi degli altri farmaci possono avere bisogno di una riduzione
- Un farmaco che inibisce il metabolismo di altri farmaci ne aumenterà i livelli. Qualche volta il risultato può essere benefico, ma di solito è dannoso
- I farmaci che agiscono da antagonisti di un particolare recettore diminuiranno gli effetti dei farmaci agonisti dello stesso recettore. Le conseguenze possono essere benefiche (se l'antagonista previene gli effetti tossici dell'agonista) o dannose (se l'antagonista previene gli effetti terapeutici dell'agonista)
- Farmaci tossici per uno stesso organo non dovrebbero essere associati (se possibile)
- Possiamo minimizzare il rischio di interazioni avverse riducendo il numero di farmaci dati al paziente e registrando accuratamente la sua storia farmacologica
- Il cibo può ridurre il ritmo e la quantità di assorbimento dei farmaci. Riducendo la quantità di assorbimento si riducono le risposte terapeutiche di picco; riducendo la velocità di assorbimento semplicemente si ritarda l'inizio degli effetti
- Per alcuni farmaci, il cibo può aumentare la quantità dell'assorbimento
- Il succo di pompelmo inibisce il metabolismo intestinale di alcuni farmaci, e quindi ne aumenta l'assorbimento, il che a sua volta ne aumenta i livelli ematici
- I cibi possono aumentare la tossicità dei farmaci. L'associazione di un inibitore MAO con cibi ricchi di tiramina ne rappresenta l'esempio classico
- Quando la prescrizione medica dice di somministrare un farmaco a stomaco vuoto, significa che bisogna somministrarlo 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti
- I farmaci convenzionali possono interagire con preparazioni vegetali. La preoccupazione maggiore è un aumento di tossicità ed una riduzione degli effetti terapeutici dell'agente convenzionale