

Interazioni tra farmaci

- **Politerapia farmacologica:** somministrazione di due o più farmaci contemporaneamente allo scopo di migliorare il risultato terapeutico
- **Interazione tra farmaci:** condizione che si manifesta in pazienti sottoposti a politerapia farmacologica quando gli effetti di uno dei farmaci somministrati sono modificati dalla presenza concomitante nell'organismo di altri farmaci.

Interazioni tra farmaci

○ **TABELLA 1.VI.** Esempi di associazioni farmacologiche terapeuticamente utili

Indicazioni terapeutiche	Farmaci
Dolore	FANS: ibuprofene, paracetamolo Analgesici oppioidi: codeina, morfina, ossicodone
Malattia di Parkinson	L-DOPA Inibitori di DOPA-decarbossilasi: carbidopa, benserazide Anticolinergici: triexifenidile
Asma	Corticosteroidi: budesonide Agonisti adrenergici β -2: formoterolo, salbutamolo Antagonisti muscarinici: ipratropio bromuro Antagonisti dei leucotrieni: montelukast, zafirlukast Inibitori di 5-lipossigenasi: zileuton Inibitori della fosfodiesterasi: teofillina, aminofillina, enprofillina, e
Ipertensione arteriosa	β -bloccanti: metoprololo, atenololo ACE-inibitori: captopril, enalapril Calcio-antagonisti: nifedipina, amlodipina Diuretici: tiazidi, furosemide
Diabete non insulino-dipendente	Biguanidi: metformina, fenformina Sulfaniluree: glibenclamide

○ **TABELLA 1.VII.** Esempi di farmaci dalla cui interazione possono derivare risposte abnormi.

Farmaci	Interazione farmacologica	Commento
Antiacidi	Digossina	Diminuzione dell'assorbimento intestinale di digossina (riduzione degli effetti cardiaci)
Anticoagulanti orali	Rifampicina, Barbiturici	Induzione della biotrasformazione degli anticoagulanti (riduzione dell'effetto anticoagulante)
FANS	ACE-inibitori, β -bloccanti	Inibizione della sintesi di prostaglandine da parte dei FANS (riduzione dell'effetto antipertensivo)
	Glucocorticoidi	Effetto lesivo additivo sulla mucosa gastrica (aumento del rischio di ulcera peptica)
Estrogeni	Ampicillina	Interruzione della circolazione entero-epatica degli estrogeni (possibile diminuzione dell'efficacia contraccettiva)
	Glucocorticoidi	Inibizione della biotrasformazione dei glucocorticoidi (potenziamento dei loro effetti farmacologici)
Ciclosporina	Eritromicina	Inibizione della biotrasformazione della ciclosporina (aumento del rischio di tossicità)
	Rifampicina	Induzione della biotrasformazione della ciclosporina (riduzione della sua azione immunosoppressiva)

Interazioni tra farmaci

- Interazioni **farmaceutiche**
- Interazioni **farmacocinetiche**
 - In fase di assorbimento
 - In fase di distribuzione
 - In fase di biotrasformazione
 - In fase di escrezione
 - Mediate dalla glicoproteina P
- Interazioni **farmacodinamiche**

Interazioni tra farmaci

- Interazioni **farmaceutiche**

I farmaci possono interagire chimicamente o fisicamente tra loro prima di essere somministrati al paziente, o prima di essere assorbiti

I farmaci non devono essere miscelati tra loro prima della somministrazione, a meno che non sia stato provato che essi siano chimicamente compatibili

Interazioni tra farmaci

- farmacocinetiche -

- In fase di **assorbimento**:
 - Modificano la velocità di assorbimento
 - Modificano la quantità di farmaco assorbito (biodisponibilità)
- Sostanze che modificano:
 - Il pH gastrico
 - La motilità gastrointestinale
 - La struttura della mucosa
 - La flora batterica intestinale

Interazioni tra farmaci

- farmacocinetiche -

- In fase di **distribuzione:**

Sono dovute prevalentemente al meccanismo di spiazzamento dei farmaci dai siti di legame con le proteine plasmatiche

- Due casi clinicamente rilevanti:
 1. Quando il farmaco spiazzato è legato alle proteine plasmatiche in misura superiore al 95%
 2. Quando tale farmaco spiazzato ha un basso indice terapeutico

Interazioni tra farmaci

- farmacocinetiche -

- In fase di **biotrasformazione**:
 - Meccanismi di competizione:
 - Affinità verso il sito catalitico
 - Concentrazione relativa
 - Fenomeni di inibizione enzimatica
 - Fenomeni di induzione enzimatica

Interazioni tra farmaci

- farmacocinetiche in fase di biotrasformazione-

○ **TABELLA 1.VIII.** Interazioni tra farmaci a livello degli isoenzimi del sistema CYP.

Isoenzima	Farmaco che determina alterazione	Farmaco che subisce alterazione	Conseguenze cliniche
CYP1A2	Fluvoxamina	Teofilina	Tachicardia, palpitazioni, aritmie, anoressia, vomito, nausea, diarrea, disidratazione, albuminuria, febbre, insonnia, irritabilità, delirio, convulsioni
CYP2C8	Gemfibrozil	Repaglinide	Prolungamento dell'effetto dell'antidiabetico, ipoglicemia
CYP2C9	Fluconazolo	Warfarin, Fenitoina	Marcato aumento del tempo di protrombina (emorragie) e tossicità da fenitoina
CYP2E1	Alcol	Acetaminofene (Paracetamolo)	Tossicità epatica
CYP2D6	Fluoxetina	Propranololo	Vertigini, perdita di coscienza, alterazioni elettrocardiografiche
CYP3A4	Fluoxetina	Calcio-antagonisti	Nausea, vampate, edema, mal di testa
	Eritromicina, ketoconazolo	Terfenadina	Aritmie, allungamento dell'intervallo QT, <i>torsades de pointes</i> , arresto cardiaco
	Eritromicina	Carbamazepina	Nistagmo, atassia, innalzamento della vasopressina (con conseguente ritenzione idrica), necrosi renale acuta, blocco atrioventricolare con arresto cardiaco)
	Fluconazolo	Cisapride	Prolungamento dell'intervallo QT, <i>torsades de pointes</i>
	Fenobarbitale, rifampicina	Warfarin, ciclosporina, contraccettivi orali	Ridotto effetto dell'anticoagulante, della ciclosporina e dei contraccettivi
CYP2C19	Omeprazolo, esomeprazolo	Clopidogrel	Riduzione della bioattivazione di clopidogrel e aumento del rischio di eventi tromboembolici

Interazioni tra farmaci

- farmacocinetiche -

- In fase di **escrezione**:
 - Competizione a livello della secrezione tubulare attiva
 - In fase di riassorbimento tubulare passivo
 - A livello di escrezione biliare
 - A livello della circolazione enteroepatica

Interazioni tra farmaci

- farmacocinetiche -

- Mediate dalla **glicoproteina P**:
 - Sostanze che bloccano la P-gp favoriscono l'assorbimento
 - Aumento di espressione di P-gp favorisce i processi di eliminazione dei farmaci

Interazioni tra farmaci

- farmacodinamiche -

- Originano dalla combinazione dei meccanismi d'azione dei farmaci
- L'associazione tra due o più farmaci può determinare:
 - Riduzione degli effetti terapeutici → interazione farmacodinamica negativa:
 - Es. digossina + calcio-antagonisti
 - FANS + anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici
 - Incremento degli effetti → interazione farmacodinamica positiva → base fondante delle politerapie:
 - Es. β 2-stimolanti + teofillina (inibitore PDE)
 - Chemioterapia anti-infettiva e antineoplastica