C. CHIAMULERA
Università degli Studi di Verona

Corso di
“Farmacologia”

INTERAZIONI e REAZIONI AVVERSE

EFFETTO DI UNA INTERAZIONE

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

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)*

Interazioni tra farmaci

- Sommazione

Farmaco A Farmaco B

Meccanismo A Meccanismo B

Effetto finale
=
Effetto A + Effetto B

- Addizione

Farmaco A Farmaco B

Meccanismo comune

Effetto finale
=
Effetto (A+B)

Interazioni tra farmaci

Potenziamento

Farmaco A

- Assorbimento
- Eliminazione
- Spiazzamento dall'accettore
- Inibizione enzimatica

Farmaco B

Recettore

Effetto finale > effetto A

Sinergismo

Farmaco A →

Farmaco B →

↓

Risposta terapeutica

Effetto finale > effetto A + effetto B

Interazioni tra farmaci

- Antagonismo fisiologico

Farmaco A

Farmaco B

Recettore A

Recettore B
Effetti opposti
a quelli di A

Effetto finale
< effetto A

- Antagonismo recettoriale

Farmaco A
(agonista)

Farmaco B
(antagonista)

Recettore

Effetto finale < effetto A

Interazioni tra farmaci

- Degradazione

Farmaco A

- **Assorbimento**
- **Eliminazione**
- **Induzione enzimatica**

Farmaco B

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

CYP2D6

Substrati	Inibitori
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	SSRIs (es. Paxil e Prozac) Amiodarone Clomipramina Aloperidolo Metadone Quinidina Ritonavir Cimetidina (OTC) Clorfeniramina (OTC) Difenidramina (OTC) Bromfeniramina (OTC)

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

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, antipiastrinici, antidepressivi, antiepilettici

REAZIONE AVVERSA DA FARMACI DEFINIZIONE DELL'OMS (Tech Rep Serv WHO, n. 498, 1972)

Una risposta ad un farmaco che procuri danno e che sia non intenzionale, e che si verifica alle dosi normalmente utilizzate nell'uomo per profilassi, diagnosi o terapia.

Per indicare le reazioni avverse da farmaci si usa l'abbreviazione:

ADR

acronimo dall'inglese Adverse Drug Reaction

REAZIONE AVVERSA DA FARMACI

DEFINIZIONE DI GRAVITÀ

Qualsiasi reazione che provoca la morte di un individuo, ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga l'ospedalizzazione, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa, comporta una anomalia congenita o un difetto alla nascita.

CLASSIFICAZIONE DELLE ADR IN BASE AL MECCANISMO

- Effetti collaterali
- Effetti tossici
- Reazioni immuno-mediate (ipersensibilità o allergie)
- Reazioni farmacogenetiche (idiosincrasia, iperattività)
- Farmacodipendenza
- Teratogenesi (embrio- fetotossicità)

EFFETTI COLLATERALI

Effetti che accompagnano l'azione terapeutica del farmaco e che si verificano in organi o distretti diversi da quelli desiderati. Sono dovuti essenzialmente alla sua distribuzione in tutto l'organismo

- Cefalea da nitrati
- Nausea da digitale
- Ipokaliemia da diuretici

EFFETTI TOSSICI

Sono espressione della tossicità del farmaco e si possono verificare anche a dosi terapeutiche in particolari pazienti, o in determinate condizioni cliniche

- Alcalosi respiratoria da aspirina
- Danno epatico da paracetamolo
- Aritmie da digitale

Reazioni immuno-mediate

Il meccanismo dell'allergia dipende dall'interazione fra un antigene esterno e anticorpi prodotti dall'organismo o linfociti sensibilizzati. I farmaci possono indurre reazioni allergiche nei seguenti modi:

1. Il farmaco può essere una proteina potenzialmente immunogenica
2. Può diventare un antigene completo in seguito al legame con proteine endogene
3. Può causare o potenziare una reazione fra un antigene self modificato e un anticorpo
4. Può causare la sintesi di autoanticorpi

Esempi di farmaci che provocano reazioni allergiche

Anafilassi

- Aspirina
- Cefalosporine
- Diclofenac
- Penicilline
- Streptochinasi
- Cotrimossazolo
- Suxametonio
- Tiopentale
- Tubocurarina

Discrasie ematiche

- Captopril
- Clorpromazina
- Penicilline
- Penicilline
- Sulfasalazina
- Cotrimossazolo
- Ac. Valproico
- Ticlopidina

Reazioni epatiche

- Carbamazepina
- FANS
- Alotano
- Fenitoina
- ACE-inibitori
- Amiodarone

Reazioni cutanee

- Carbamazepina
- Penicilline
- Lamotrigina
- Fenitoina
- Fenobarbitale
- Fluorochinoloni

Tempo di comparsa delle reazioni allergiche

0-60 min Reazioni acute	1-24 ore Reazioni subacute	1g-varie settimane Reazioni ritardate
Shock anafilattico		
Orticaria/angioedema/asma bronchiale/febbre		
	Esantema, porpora vascolare, pneumopatie agranulocitosi, trombocitopenia, malattia da siero, angioite allergica	
		Malattie di organo, dermatiti

RILEVANTI FATTORI PER LA COMPARSA DI ADR -1-

Relativi al farmaco

- Caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche
- Dose
- Frequenza e via di somministrazione
- Durata della terapia
- Formulazione farmaceutica

RILEVANTI FATTORI PER LA COMPARSA DI ADR -2-

Relativi al paziente

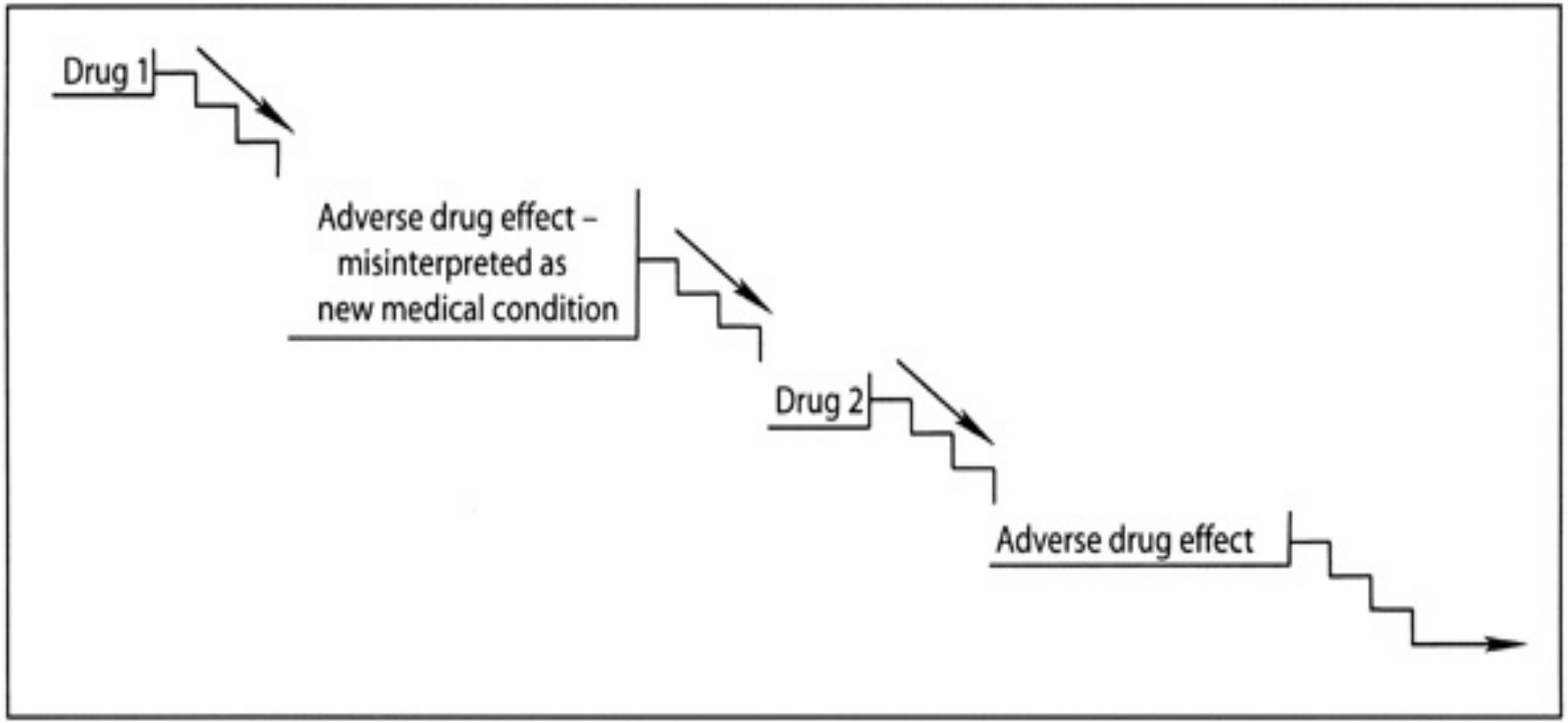
- Età (neonati e ultranziani maggiormente a rischio)
- Sesso
- Gravidanza
- Gravità della patologia
- Patologie concomitanti-intercorrenti
- Allergie
- Predisposizioni genetiche

RILEVANTI FATTORI PER LA COMPARSA DI ADR -3-

Estrinseci addizionali

- Interazioni tra farmaci
- Autosomministrazione
- Interazioni con cibo/bevande
- Consumo di alcool
- Conservazione del farmaco
- Inquinanti ambientali

La cascata prescrittiva da non riconoscimento delle ADR



I RISCHI DA FITOTERAPICI

Rischi indiretti:

- Mancata diagnosi
- Ritardo nella diagnosi
- Ritardo nell'instaurare una terapia più efficace
- Aggravamento della patologia
- Interruzione di farmaci prescritti

Rischi diretti:

- Reazioni allergiche
- Reazioni tossiche
- Interazioni con farmaci concomitanti
- Mancanza controlli di qualità

Reazioni sfavorevoli ai farmaci negli anziani

L’ incidenza totale di reazioni ai farmaci nei soggetti anziani è almeno doppia di quella della popolazione più giovane.

- Errori del medico:

→ non valuta l’ importanza delle modificazione farmacocinetiche che insorgono negli anziani e nelle malattie correlate all’ età.

→ non bada ai farmaci incompatibili prescritti da altri medici.

- Errori del paziente:

→ non condiscendenza al trattamento

→ farmaci assunti all’ insaputa del medico

Gli anziani sono a maggior rischio nell’uso dei farmaci a causa di:

Modificazioni farmacodinamiche

Presenza di più patologie

Polifarmacia: interazioni tra farmaci

Minore riserve fisiologiche

Fragilità

Frammentazione delle cure (più medici prescrittori)

Inadeguato training nel trattare l’anziano

Le cadute nell' anziano

Può essere dovuta ad una perdita di coscienza (caduta sincopale), oppure ad una non perdita di coscienza (caduta non sincopale).

Le cadute e le loro complicanze rappresentano la sesta causa di morte in soggetti con più di 65 anni.

30% dei soggetti over 65 cade almeno una volta l' anno

Il 50% dei soggetti over 80 cade almeno una volta l' anno

Le modificazioni senili favorenti le cadute sono per lo più:

- Deficit percettivi (vista, udito, disfunzioni vestibolari)
- Riduzione della forza di contrazione muscolare
- Rigidità delle articolazioni tibio-tarsiche
- Rallentamento dei meccanismi automatici di raddrizzamento (tempi di reazione rallentati)
- Strategie compensatorie d' anca anziché di caviglia
- Riduzione dei meccanismi riflessi sia nella percezione che nella risposta a livello vascolare, vestibolare, cardiaco e muscolotendineo.

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*

Prescrivere efficacemente 1

Considerare trattamenti non farmacologici

- Modificare dieta
- No fumo, ridurre alcool
- Esercizio fisico
- Supporto sociale

Prescrivere efficacemente 2

Trattare le patologie in ordine di priorità

Attenzione alle insufficenze d’organo

Partire con basse dosi, incrementare con cautela

Usare pochi farmaci

Monitorare la compliance e la risposta

Rivedere periodicamente la terapia

COINVOLGERE IL PAZIENTE

Compliance

Circa 1/3 dei pazienti non aderiscono alla terapia

- Scarsa motivazione
- Scarsa comprensione
- Problemi pratici
- Non-compliance consapevole

Migliorare la compliance con

- Trattamenti semplici; istruzioni scritte
- Aiutare la memoria
- Coinvolgere altri soggetti