

INTERAZIONI TRA FARMACI

Lorenzo Somaini

Medico Farmacologo clinico
Dirigente Servizio Tossicodipendenze e Alcolologia - ASL Biella
Segretario regionale FeDerSerD Piemonte

Antonio Colaianni

Medico infettivologo
Responsabile Area Tossicodipendenze – Dipartimento Dipendenze ASL Milano Due
Esperto FeDerSerD

La dipendenza da sostanze d'abuso è considerata una malattia con un'origine multifattoriale di tipo bio-psico-sociale, caratterizzata da un andamento di tipo cronico e spesso recidivante. Nella cura della tossicodipendenza da eroina è ampiamente dimostrata da numerose evidenze scientifiche l'efficacia dei trattamenti di tipo "sostitutivo". Spesso coesistono nella stessa persona il disturbo da uso di sostanze e altri disturbi quali quelli psichiatrici e/o infettivologici. Per queste ragioni, nel tossicodipendente è spesso necessario articolare terapie complesse, che includono più classi di farmaci. Nell'uso contemporaneo di più farmaci, si pone però il problema clinico di stabilire se una particolare associazione in un dato paziente possa dare luogo a un'interazione e, in caso affermativo, di come sfruttare tale interazione, se questa determina un aumento dell'efficacia, o di come evitarne le conseguenze, se queste sono indesiderate e/o nocive per la salute del paziente. L'esatta frequenza delle interazioni tra farmaci clinicamente importanti non è nota, ma i risultati di analisi che includono dati provenienti sia da studi in vitro che in vivo su animali e da rapporti su casi clinici, fanno prevedere una frequenza sicuramente più alta di quella che si riscontra nell'ambito della pratica clinica. Le stime di incidenza di tale fenomeno indicano una frequenza che oscilla tra il 3-5 % nei pazienti che assumono meno di 10 farmaci, al 20% nei pazienti che ricevono dai 10 ai 20 farmaci.

Le interazioni farmacologiche più importanti riguardano soprattutto i farmaci con un basso indice terapeutico e con effetti tossici rilevanti, per i quali anche piccole variazioni dei livelli plasmatici possono avere conseguenze significative.

Meccanismi di interazioni tra farmaci

Le interazioni farmacologiche sono fenomeni graduali. Il grado di interazione dipende dal dosaggio e dal tempo di somministrazione del farmaco stesso. Sono più facilmente riconoscibili all'inizio o al momento dell'interruzione del trattamento con il farmaco interagente. Il significato clinico delle interazioni tra farmaci dipende dal tipo di farmaci coinvolti, dalle condizioni fisiopatologiche del paziente, e dalla presenza di patologie intercorrenti. Il rischio di interazioni tra farmaci è direttamente proporzionale al numero di farmaci assunti e le interazioni più frequenti riguardano in particolare:

- i farmaci il cui uso è più comune (per esempio i farmaci per le malattie cardiovascolari, per i disturbi dell'apparato muscolo scheletrico e per i disturbi neuro-psichici quali ad esempio la depressione, l'ansia e l'insonnia);
- i farmaci che vengono assunti cronicamente (per esempio gli anticoagulanti, gli antidepressivi, gli ansiolitici ecc)

- i farmaci che agiscono sullo stesso sito di azione o sullo stesso distretto anatomico. In tali casi si può verificare un potenziamento dell'effetto di uno dei due farmaci o lo sviluppo di reazioni avverse come nel caso della combinazione di farmaci attivi sul sistema nervoso centrale.
- i farmaci il cui indice terapeutico (ovvero il rapporto tra gli effetti terapeutici ed effetti tossici) è particolarmente piccolo e quindi estremamente sensibili ad interferenze con altri farmaci che ne possono alterare le concentrazioni plasmatiche.

I farmaci possono interagire a qualsiasi livello durante i diversi processi farmacocinetici (assorbimento, distribuzione, metabolismo e escrezione) o farmacodinamici, con il conseguente aumento e/o diminuzione della concentrazione del farmaco nel sito di azione. In particolare si possono distinguere:

1) Interazioni che avvengono su base farmaceutica:

per incompatibilità chimico fisiche dei principi attivi all'interno del veicolo di somministrazione

2) interazioni che avvengono su base farmacocinetica:

- a livello del sito di assorbimento del farmaco (ad es. per alterazioni dello svuotamento e della motilità gastrointestinale),
- a livello dei meccanismi di trasporto del farmaco (ad es. per spiazzamento dai siti di legame alle proteine plasmatiche)
- a livello del metabolismo dei farmaci, con induzione e/o inibizione delle vie di metabolizzazione dei farmaci attraverso il coinvolgimento del sistema citocromico microsomiale epatico.
- a livello dell'escrezione renale.

3) interazioni che avvengono su base farmacodinamica:

- a livello recettoriale,
- a livello dello stesso sito d'azione o dello stesso sistema fisiologico,
- legate a modificazioni dell'equilibrio elettrolitico,

legate a interferenze con meccanismi di trasporto intracellulare.

La cinetica delle interazioni farmacologiche è stata ampiamente descritta e ha rappresentato lo scopo di numerose ricerche scientifiche.

I meccanismi di metabolizzazione dei farmaci sono processi complessi che avvengono ad opera di enzimi appartenenti al sistema enzimatico microsomiale epatico, "il sistema del citocromo P450", e constano di due fasi separate sia per tempistica che per localizzazione. Il citocromo 3A4 e il 2D6 insieme, sono responsabili di circa l'80% del metabolismo di tutti i farmaci.

Isoenzimi del citocromo P450	Livelli medi immunoquantificati degli isoenzimi del citocromo P450 in campioni microsomiali epatici umani (%) ¹	Partecipazione attribuita al metabolismo dei farmaci (%) ²
1A2	13	<10
2A6	4	<10
2B6	0.2	(Marginale)
2E1	7	<10
2C	18	10
2D6	1.5	30
3A	29	50
Non identificato	27.3	

I due più importanti meccanismi di interazione farmacologica riguardano una modificazione del metabolismo del farmaco attraverso l'induzione o l'inibizione degli enzimi del complesso citocromico P450 epatico. L'inibizione del metabolismo di un farmaco determina un repentino aumento della concentrazione del farmaco immodificato e la riduzione di quella del metabolita, con un prolungamento degli effetti del farmaco e con l'incremento dei suoi effetti e/o della sua tossicità. Queste variazioni in genere, sono particolarmente critiche per quei farmaci che subiscono un ampio metabolismo epatico e che presentano un ristretto indice terapeutico. Spesso l'inibizione avviene come conseguenza della competizione tra due o più farmaci nei confronti dello stesso sito attivo dell'enzima. In questi casi il grado di inibizione dipende dalla concentrazione dei farmaci e dalla loro affinità per l'enzima stesso.

L'induzione del metabolismo di un farmaco solitamente avviene per un incremento della trascrizione genica conseguente all'esposizione prolungata ad un agente inducente. Le conseguenze dell'induzione richiedono pertanto un tempo maggiore (alcuni giorni) per essere completamente evidenti a confronto con l'inibizione del metabolismo. Gli effetti dell'induzione sono un aumento della velocità di biotrasformazione, un aumento dell'effetto first-pass epatico per farmaci con somministrazione orale e una diminuzione della biodisponibilità e della concentrazione plasmatica. Di conseguenza, il dosaggio del farmaco deve essere aumentato per ottenere il medesimo effetto terapeutico. In alcuni casi, come ad es. accade per la carbamazepina, il farmaco può indurre il proprio metabolismo (autoinduzione). Il rischio terapeutico a seguito dell'induzione metabolica è particolarmente critico dopo la sospensione dell'agente induttore nel momento in cui venga mantenuta la stessa posologia di farmaco che veniva somministrato in assenza di un induttore.

Caratteristiche farmacocinetiche – dinamiche di metadone.

Il metadone dopo somministrazione orale viene ben assorbito dal tratto gastrointestinale ed ha un volume di distribuzione (VD) di 3,8 Kg/L. La biodisponibilità del farmaco dopo somministrazione è elevata (circa 90%), si lega con elevata percentuale (circa 90%) alle proteine plasmatiche raggiungendo il picco di concentrazione plasmatica dopo circa 4 ore dall'assunzione. Dopo somministrazione orale è capace di distribuirsi a tutti i tessuti, compreso l'encefalo e il liquor, dove raggiunge la CMAX dopo circa 3-8 ore dalla somministrazione. La sua emivita è di circa 15-40 ore, tale da permettere un'unica somministrazione giornaliera. Viene metabolizzato prevalentemente a livello epatico dove subisce un processo di N-demetilazione e di ciclizzazione con successiva formazione di metaboliti attivi (derivati pirrolidinici) e inattivi (pirrolinici) che vengono successivamente escreti con le urine e con la bile unitamente a piccole quantità di farmaco immodificato. La via metabolica coinvolge il sistema dei citocromi epatici ed in particolare il CYP 3A4 e il CYP2D6, l'inibizione da parte del metadone del CYP2D6 spiega le numerose interazioni farmacologiche in quanto responsabile quest'ultimo del metabolismo di diversi farmaci. Il metadone è un agonista completo dei recettori per gli oppiacei a lunga durata di azione con proprietà farmacologiche simili a quelle della morfina. Grazie al suo profilo farmacocinetico è in grado di eliminare per circa 24 ore i sintomi astinenziale e di ridurre il *craving*. Pur essendo un agonista completo sui recettori di tipo μ è un farmaco che presenta ridotte potenzialità di abuso, infatti l'aumento progressivo della posologia porta allo sviluppo di tolleranza ai suoi effetti. Tale tolleranza risulta essere anche di tipo crociata verso l'eroina e la morfina per cui è in grado di ridurre gli effetti euforizzanti di quest'ultimi.

Caratteristiche farmacocinetiche – dinamiche di buprenorfina.

Si tratta di una molecola molto lipofila con un elevato volume di distribuzione (VD 2,5Kg/L) e pertanto facilmente assorbibile attraverso sia la mucosa del cavo orale che dal tratto gastrointestinale. Tuttavia, a causa di un notevole effetto *first-pass* epatico presenta una bassa biodisponibilità orale (<20%). Si lega con una elevata percentuale (circa 96%) alle proteine plasmatiche ed in particolare alle alfa e beta globulina. Assunta per via sub-linguale ha una biodisponibilità oscillante tra il 40 e 60% che è funzione sia dal tempo di dissoluzione della compressa che del tempo di contatto della medesima con la mucosa del cavo orale. Una volta assorbita, supera rapidamente la barriera emato-encefalica (BEE) e si distribuisce nel sistema nervoso centrale, fegato, vie biliari e in un secondo tempo nel tessuto adiposo. Il massimo effetto lo si osserva dopo somministrazione per via sub-linguale tra le 1-4 ore, con un tempo di emivita plasmatica di circa 2-5 ore. Viene metabolizzata essenzialmente a livello epatico dal sistema citocromo P450 (CYP3A4) a nor-buprenorfina per N-dealchilazione e per glucuroconiugazione con formazione di metaboliti a debole attività agonistica incapaci di superare la BEE. Presenta minori rischi di interazioni farmacologiche rispetto al metadone dal momento che impatta in minore misura sui citocromi epatici. I metaboliti vengono eliminati per la maggior parte attraverso le feci (50-70%) e in una percentuale minore (20-30%) attraverso l'emuntorio renale. Viene generalmente descritta come una molecola ad attività mista, agonista-antagonista. In modo specifico è caratterizzata da una attività di agonismo parziale nei confronti dei recettori per gli oppiacei di tipo μ ed antagonista nei confronti dei recettori per gli oppiacei di tipo κ . In particolare sui recettori tipo μ per gli oppioidi presenta una bassa attività intrinseca ($0 < \epsilon < 1$) ed una elevata affinità di legame ($>$ di 25-50 volte vs morfina) con una elevata costante di dissociazione pari a 40. La sua lenta dissociazione dal sito recettoriale è invece responsabile della sua caratteristica di molecola long-acting. Possiede, una elevata velocità di occupazione recettoriale nei confronti dei recettori μ , già dall'inizio dell'assunzione e tale occupazione risulta essere ancora presente a distanza di 72 ore dall'ultima assunzione della molecola.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Nelle tabelle sottostanti sono riportati diversi principi attivi suddivisi in funzione dei diversi enzimi coinvolti nel loro metabolismo epatico e le relative attività di induzione/inibizione a carico dei diversi citocromi epatici.

Enzima coinvolto	Substrato	Induttori	Inibitori
CYP3A4	Alprazolam	Amprenavir	Amprenavir
	Amiodarone	Barbiturici	Atazanavir
	Aripiprazolo	Carbamazepina	Cimetidina
	Atorvastina	Desametazone	Claritromicina
	Buspirone	Efavirenz	Darunavir
	Carbamazepina	Nevirapina	Delavirdina
	Cerivastatina	Phenitoina	Diltiazem
	Cisapride	Pioglitazone	Efavirenz
	Claritromicina	Rifampicina	Eritromicina
	Cocaina	Rifabutina	Fluconazolo
	Ciclosporina	Tipranavir	Fluvoxamina
	Dapsone	Troglitazone	Indinavir
	Desametazone		Itraconazolo
	Diltiazem		Ketoconazolo
	Efavirenz		Lopinavir
	Eritromicina		Nefazodone
	Ergot alcaloidi		Nelfinavir

	Estrogeni Fentanyl Hydrocortisone Lovastatina Metadone Midazolam Nefazodone Inibitori della fosfodiesterasi Pioglitazone Prednisolone Progesterone Inibitori delle proteasi Propanololo Quinidina R-Warfarin Rifampicina Sertralina Sirolimus Simvastatina Tacrolimus Trazodone Triazolam Venlafaxina Ziprasadone Zolpidem		Norfloxacin Norfluoxetina Ritonavir Saquinavir Verapamil Voriconazolo
--	---	--	--

<i>Enzima coinvolto</i>	<i>Substrato</i>	<i>Induttori</i>	<i>Inibitori</i>
CYP1A2	Caffeina Clomipramina Clozapina Cyclobenzaprina Haloperidolo Olanzapina R-Warfarin Propranololo Theofillina Triciclici (antidepr.) Zileuton	Broccoli Cavolini di Br. Carbamazepina Modafinil Omeprazolo Rifampicina Ritonavir Fumo di tabacco	Amiodarone Cimetidina Ciprofloxacina Claritromicina Eritromicina Fluvoxamina Norfloxacin

<i>Enzima coinvolto</i>	<i>Substrato</i>	<i>Induttori</i>	<i>Inibitori</i>
CYP2C9	Amitriptilina Diclofenac Fluoxetina Fluvastatina Ibuprofene Irbesartan Losartan Meloxicam Naprossene Piroxicam Phenitoina S-Warfarin Sulfonyurea Tamoxifene Valproato	Rifampicina Secobarbital	Amiodarone Efavirenz* Fluconazolo Fluvastatina Fluvoxamina Lovastatina Omeprazolo Sertralina Sulfametossazolo Trimethoprim

Enzima coinvolto	Substrato	Induttori	Inibitori
CYP2C19	Amitriptilina Crisoprodolo Citalopram Diazepam Indometacina Lansoprazolo Nelfinavir Omeprazolo Pantoprazolo Phenitoina Progesterone Propranololo Rabeprazolo	Carbamazepina Norethindrone Prednisone Rifampicina	Cimetidina Efavirenz* Fluoxetina Fluvoxamina Ketoconazolo Lansoprazolo Omeprazolo Ticlopidina Topiramato

Enzima coinvolto	Substrato	Induttori	Inibitori
CYP2D6	Amitriptilina Amfetamina Carvedilol Codeina Desipramina Destrometorfano Duloxetina Fluoxetina Haloperidolo Imipramina Lansoprazolo Lidocaina Metadone Metoclopramide Metoprololo Nortriptilina Paroxetina Promethazina Propranololo Risperidone Tamoxifene Venlafaxina	Desametazone Rifampicina Venlafaxina	Amiodarone Bupropione Cimetidina Citalopram Diphenidramina Duloxetina Escitalopram Fluoxetina Haloperidolo Ketoconazolo Lansoprazolo Metoclopramide Paroxetina Quinidine Probenecid Ranitidina Ritonavir Sertralina Terbinafina Ticlopidina

Enzima coinvolto	Substrato	Induttori	Inibitori
CYP2B6	Bupropione Cyclofosfamide Efavirenz Isofosfamide Metadone	Efavirenz Phenobarbital Rifampicina	Efavirenz * Nelinavir* Ritonavir* Thiotepa Ticlopidina

* Possibile inibizione riscontrata *in vitro*

Non c'è alcuno dubbio sul fatto che se anche il metadone e la buprenorfina rappresentano farmaci indispensabili per la cura della tossicodipendenza da oppiacei l'approccio futuro al problema della tossicodipendenza deve essere visto in un'ottica di trattamenti poli-farmacologici. Infatti, la molteplicità delle situazioni cliniche associate alla tossicodipendenza richiedono schemi terapeutici complessi e formati da

terapie di associazione, con conseguente maggiore possibilità di sviluppo di interazioni farmacologiche, a volte dannose per il paziente o comunque disorientanti per il clinico. L'associazione di più farmaci può essere un problema a causa della variabilità farmacocinetica nella relazione dose effetto. Alcune cause di tale variabilità possono essere controllate attraverso l'applicazione di principi farmacocinetici ai regimi posologici e al monitoraggio terapeutico dei farmaci. La conoscenza dei principi farmacodinamici contribuisce a individualizzare i regimi posologici. Le future applicazioni di tali conoscenze condurranno da un lato a un miglioramento dell'approccio farmacologico e dall'altro rappresenteranno le basi scientifiche per una corretta impostazione terapeutica nei pazienti affetti da più condizioni morbose.

Letture consigliate:

Drug Interactions in the management of HIV infection: an update. Sarah M Robertson, Scott R Penzak e Alice Pau- Informa healthcare 2007, Expert Opinion Pharmacother (2007/8(17) ;

Pharmacokinetic drug Interactions Between Opioid Agonist Therapy and Antiretroviral Medications: Implications and Management for Clinical Practice. R Douglas Bruce, MD, et al. – Critical Review- 2006 Lippincott Williams e Wilkins;

Drug interactions Between Psychoactive Substances and Antiretroviral Therapy in Individuals Infected With Immundeficiency and Hepatitis Viruses. Mabel G. Neuman, Maristela Monteiro, and Jurgen Rehm. (Informa Healthcare- Substance Use and Misuse, 41:1395-1463)

Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. Spina E, de Leon J. Basic Clin Pharmacol Toxicol Jan;100(1):4-22, 2007

Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Curr. Drug. Metab Jun; 9 (5): 410-8, 2008

Interaction between SSRI reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. Morth JR, Aparasu RR, Baer RK. Pharmacotherapy 2006 Sep; 26(9):1307-13.

Siti Internet di particolare interesse

<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

www.hiv-druginteractions.org

www.drugs.com/drug_interactions.html

www.hiv-druginteractions.org