

Politerapia. Interazioni farmacologiche

M. Carmignani, A. R. Volpe

Il trattamento di un paziente con farmaci diversi può giustificarsi per ottimizzare una terapia (ad es. per conseguire un incremento dell'effetto massimale, per ottenere un margine di sicurezza maggiore, per abbreviare il tempo di latenza ed aumentare la durata per l'effetto desiderato). Sono ben note, al riguardo, associazioni farmacologiche ampiamente utilizzate come nel caso della terapia del dolore, dell'ipertensione arteriosa, dell'asma bronchiale, del morbo di Parkinson e del diabete non insulino-dipendente. Può ritenersi, in generale, che una politerapia farmacologica sia ammissibile nei seguenti casi:

- a) contemporaneità di malattie diverse;
- b) integrazione dell'azione specifica del primo farmaco (ad es. sulfametossazolo e trimetoprim; oppiati e FANS nella terapia del dolore);
- c) dimostrato sinergismo e migliore bilanciamento omeostatico tra classi di farmaci a meccanismo d'azione diverso (ad es. farmaci antipertensivi);
- d) trattamento della malattia a più livelli (etiologico, patogenetico e sintomatico come in infezioni mediante chemioterapici, antipiretici ed antitossiemici);
- e) sopravvenuti fenomeni di resistenza, intolleranza o tolleranza per un primo farmaco ovvero quando quest'ultimo non risulti eliminato dall'organismo^{1,2}.

Sovente, tuttavia, non vi sono motivi plausibili per utilizzare più farmaci nel trattamento di un paziente, tanto più considerando la pericolosità potenziale associata a tale trattamento. Secondo dati di Letteratura, le interazioni farmacologiche avverse (IFA) aumentano in rapporto al numero di farmaci assunti (ad es. con 2-5 farmaci l'incidenza di potenziali interazioni si colloca nell'ordine del 19% e, con 6 o più farmaci, detta incidenza è >80%)³. Inoltre, le stesse interazioni negative ricorrono nello 0.5-2% dei pazienti ospedalizzati rilevandosi, comunque, che i dati relativi risultano molto difficili da sistematizzare anche in relazione alla variabilità individuale ed agli stati patologici considerati. IFA rappresentano, in ogni caso, il 5-20% delle reazioni avverse a farmaci (RAF) ed il 30% delle RAF fatali appare conseguente ad interazioni farmacologiche³. In questi ambiti è da rilevare come IFA rappresentino crescente e preoccupante motivo, anche in Italia, di contenziosi giudiziari in ambito civilistico, penalistico e di danno erariale a carico di esercenti professioni sanitarie.

Interazioni farmacologiche possono osservarsi a seguito di impiego di specialità farmaceutiche contenenti più principi attivi ("associazioni fisse") o di somministrazioni contemporanee od in sequenza ravvicinata di due o più farmaci. In entrambi i casi si deve valutare attentamente l'effettiva necessità di utilizzare più farmaci ovvero la congruenza di una loro combinazione associata. In quest'ultimo caso, inoltre, risulta spesso difficoltoso ottimizzare il regime di dosaggio, la tempistica della somministrazione ed il rispetto degli intervalli di tempo intercorrenti tra gli effetti dei vari componenti in relazione alle singole dosi utilizzate^{4,5}.

Da non trascurare le interazioni tra farmaci, costituenti alimentari e piante medicinali [anche in relazione ai c.d. “supplementi dietetici/integratori alimentari” (già “medicinali erbari” e “medicinali di origine botanica”)]^{1, 2}. Ad es.:

- a) *Aglio (Allium sativum)*: potenziamento, per effetto antiplastrinico, degli effetti di farmaci quali Warfarin, Aspirina, Ibuprofene; ridotta biodisponibilità di Saquinavir; aumentato rischio di ipoglicemia in corso di terapie antidiabetiche;
- b) *Ginkgo (Ginkgo biloba)*: riportate IFA con antiplastrinici, anticoagulanti, Efavirenz, Trazodone, Risperidone, Acido valproico e Fenitoina;
- c) *Ginseng*: riportate IFA con Fenelzina, Litio, neurolettici, estrogeni, ipoglicemizzanti, Warfarin, immunostimolanti;
- d) *Erba di S. Giovanni/Iperico (Hypericum perforatum)*: rischio di sindrome serotoninergica o crisi MAO, per inibita ricaptazione di trasmettitori aminergici, in presenza di antidepressivi e psicostimolanti; ridotta biodisponibilità, per induzione di vari isoenzimi CYP epatici e del trasportatore glicoproteina-P, di farmaci quali Digossina, contraccettivi (con conseguenti gravidanze), Ciclosporina, inibitori di proteasi di HIV, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, Warfarin, Irinotecano (SN-38), Imatinib (per aumentata eliminazione), Teofillina ed antiepilettici;
- e) *Curcumina*: aumentata biodisponibilità di farmaci quali Digossina, Morfina e Paracetamolo per inibizione di enzimi metabolizzanti come CYP3A4 donde rischio grave di *torsades-de-pointes* (in presenza di Chinidina od Amiodarone), trombosi venose profonde (in presenza di contraccettivi orali) e depressione cardiovascolare (in presenza di calcio-antagonisti);
- f) *Coenzima Q10*: antagonismo nei confronti di Warfarin per analogie strutturali con la vitamina K;
- g) *Melatonina*: segnalate interazioni di antagonismo e potenziamento, rispettivamente, con Warfarin e Nifedipina;
- h) *Aloe, Tarassaco, Sambuco, Achillea, Liquirizia*: aggravamento dell'ipokaliemia indotta da diuretici e corticosteroidi;
- i) *Pompelmo*: aumentata biodisponibilità di calcio-antagonisti, antistaminici e contraccettivi orali per inibizione di CYP3A4⁶⁻¹⁰.

Le interazioni tra farmaci^{5, 11-12} possono distinguersi in:

- a) INTERAZIONI CHIMICHE O CHIMICO-FISICHE IN FASE FARMACEUTICA. Si verificano direttamente tra le molecole con relativa modificata biodisponibilità. Ad es.: insuline lente per via sottocutanea insieme ad insulina rapida solubile; idrocortisone inattivante penicilline, kanamicina ed eparina in miscele estemporanee in flebolisi; possibili inattivazione o biotrasformazione in prodotto più attivo o più tossico come nel caso di calce sodata insieme ad alcuni anestetici inalatori con produzione di fosgene o dicloroacetilene (Tab. 1).
- b) INTERAZIONI IN FASE FARMACOCINETICA (ASSORBIMENTO, DISTRIBUZIONE, BIOTRASFORMAZIONE, ELIMINAZIONE) E FARMACODINAMICA (AZIONE, EFFETTO). Tali interazioni possono verificarsi anche con un solo medicamento allorché interagente

con sostanze endogene e/od esogene come nel caso di additivi alimentari, voluttuari, inquinanti ambientali, eccipienti e correttivi nella formulazione utilizzata.

I gruppi farmacologici più esposti ad interazioni comprendono: a) Anticoagulanti; b) Ipoglicemizzanti orali; c) Antiepilettici; d) Antiaritmici; e) Glucosidi cardioattivi; f) Antipertensivi; g) Neuropsicofarmaci.

Nel caso più semplice di due farmaci (A e B) può considerarsi un particolare effetto indotto soltanto da A e mancante nell'azione di B. In questo caso si avrà *potenziamento (sinergismo)* allorché $A + B > A$ ovvero *antagonismo* allorché $A + B < A$ ¹¹⁻¹³. Quest'ultimo può distinguersi in:

- a) *Antagonismo competitivo* (B compete con A per il legame ad un recettore);
- b) *Antagonismo non competitivo* (B agisce su vie trasduzionali attivate dal legame di A ad un recettore);
- c) *Antagonismo fisiologico o funzionale* (B causa un effetto di segno opposto ad A a livello dello stesso effettore biologico);
- d) *Antagonismo biochimico* (B riduce con vario meccanismo non recettoriale la biodisponibilità di A);
- e) *Antidotismo* (reazione chimica tra A e B con formazione di un prodotto inattivo o di un complesso non soggetto ad assorbimento esterno od interno) (Tab. 1).

| | |
|---------------------------------------|---|
| INATTIVAZIONE/FORMAZIONE DI COMPLESSI | Deferoxamina nell'intossicazione da ferro Acido dimercaptosuccinico (DMPS, succimero) nelle intossicazioni da arsenico, piombo e mercurio. Edetato dicobaltico nell'intossicazione da cianuro |
| INASSOCIABILITÀ (SOLUZIONI) | Gentamicina + Carbenicillina od Ampicillina Tiopentale + Succinilcolina o Pancuronio od Atracurio o Ketamina Idrocortisone + Penicilline od Eparina o Kanamicina |

Tab. 1: Esempi di inattivazione/formazione di complessi e di inassociabilità in soluzione

Sempre nel caso di due farmaci A e B può anche considerarsi che essi causino uno stesso effetto percettibile (ad es. antinfiammatorio)¹¹⁻¹³. In questo caso possono aversi:

- a) *Addizione* (A e B agiscono sullo stesso recettore collocandosi per l'effetto nella zona lineare della curva log-dose/effetto);
- b) *Superaddizione* (analogia al sinergismo);
- c) *Subaddizione* (analogia all'antagonismo);
- d) *Sommazione* (somma algebrica degli effetti di A e B presi singolarmente ed indipendenti dai loro meccanismi di azione).

Le interazioni tra farmaci su BASE FARMACOCINETICA (Tab. 2) possono avvenire a livello di ^{1, 5, 11, 13}:

- a) *Interferenze dirette od indirette.* Ad es., a livello gastrointestinale, a causa di variazioni di flusso ematico, svuotamento gastrico, motilità e velocità di transito intestinali e pH; per legame o chelazione dei farmaci; per effetti tossici come quelli indotti da neomicina, acido mefenamico e colchicina; per alterata flora batterica con compromesso metabolismo o riassorbimento enteroepatico di sulfasalazina, levodopa ed etinilestradiolo; per alterate viscosità e formazione di micelle con inibito assorbimento di colesterolo, acidi biliari e retinolo; per rallentato assorbimento di farmaci quali metformina e ciclosporina da parte di octreotide ed acarbiosio.
- b) *Assorbimento.* Sono implicate le caratteristiche chimico-fisiche, la solubilità, il grado di ionizzazione ed il legame chimico dei farmaci. Possono esservi:
- *Interazioni dirette.*
Ad es.: tra antiacidi contenenti cationi polivalenti (Ca^{++} , Mg^{++} , Al^{+++}) e tetraciline, clorpromazina, sulfonamidi, cumarinici e digitalici; tra sostanze adsorbenti (carbone attivo, colestiramina) e digitalici, vitamine liposolubili, steroidi, anticoagulanti e tiroxina; tra antibiotici riducenti la produzione di vitamina K da parte della flora intestinale.
 - *Interazioni indirette.*
Ad es.: antistaminici- H_2 ed inibitori di pompa protonica riducono l'assorbimento di farmaci acidi quali salicilati modificandone il grado di ionizzazione e la solubilità; parasimpaticomimetici, simpaticolitici e purganti determinano ridotto assorbimento intestinale; antimuscarinici, antistaminici, molti psicofarmaci e xantine metilate inducono aumentato assorbimento intestinale.
- c) *Distribuzione.* Sono particolarmente implicati il legame alle proteine plasmatiche e macromolecole tessutali e la modificata azione del farmaco al sito di azione. Ad es.:
- Cumarinici spiazzati da farmaci quali alcuni barbiturici, antipiretici, fenilbutazone, antibiotici, diuretici e clofibrato;
 - Bilirubina spiazzata (nel neonato) da farmaci quali sulfamidici e vitamina K;
 - Digossina spiazzata da chinidina;
 - Variata affinità della sieralbumina acetilata da acido acetilsalicilico (> per fenilbutazone, < per acido flufenamico);
 - Potenziamento dell'effetto ipotensivo della clonidina da parte delle fenotiazine e di quello ipertensivo delle catecolamine da parte degli antidepressivi triciclici;
 - Fenilbutazone, aspirina e valproato di sodio potenziano l'azione della difenilidantoina;
 - Distribuzione tessutale variata da altro farmaco modificante il flusso ematico locale o meccanismi di trasporto attivo o legame a proteine tessutali.

d) *Eliminazione.*

d.1 *Biotrasformazione [Induzione ed inibizione enzimatica¹⁴, clearance epatica]. Ad es.:*

- Fenobarbitale, difenilidantoina, carbamazepina e rifampicina riducono gli effetti di cumarinici, fenilbutazone, corticosteroidi e metadone;
- I corticosteroidi riducono gli effetti dell'acido acetilsalicilico;
- La rifampicina e la carbamazepina aumentano il metabolismo degli estrogeni (CYP3A4, CYP2C, CYP2E1) potendo rendere inefficace la contraccezione;
- Probenecid potenzia gli effetti di penicillina, salicilati, sulfonamidi, sulfonpirazone, indometacina, furosemide, metotrexato, litio e digossina;
- Gli anticoncezionali orali potenziano gli effetti degli antidepressivi triciclici e dell'antipirina;
- Inibitori enzimatici quali induttori (vs) di effetti potenziati: Astemizolo vs imidazolici-macrolidi; midazolam vs diltiazem-verapamil; ciclosporina vs diltiazem-verapamil-imidazolici-macrolidi;
- I beta-bloccanti riducono la *clearance* epatica di lidocaina e disopiramide.

d.2 *Escrezione/Eliminazione (renale, biliare, polmonare).*

- Digitalici e xantine aumentano il flusso renale favorendo la filtrazione glomerulare di molti farmaci;
- Farmaci e funzioni tubulari: Probenecid vs penicillina G, fenilbutazone vs acetoesamide, butazolidinici vs sostanze acide, diuretici tiazidici e dell'ansa vs litio, penicilline e FANS vs metotrexato;
- Diuretici depletori di potassio e tossicità dei glucosidi cardioattivi;
- Favorita escrezione di farmaci acidi (ad es. barbiturici) e basi deboli (ad es. amfetamine) da parte, rispettivamente, di farmaci alcalinizzanti od acidificanti le urine;
- Chinidina, amiodarone e verapamil riducono la *clearance* biliare della digossina;
- Fenobarbitale aumenta l'escrezione biliare di molti farmaci;
- Analettici bulbari ed aumentata eliminazione respiratoria di gas e vapori.

d.3 *Interazioni P-glicoproteina (P-gp)-dipendenti^{2, 5, 13}.*

P-gp è proteina trasportatrice di membrana ATP-dipendente operante per il trasporto di sostanze dall'interno all'esterno delle cellule. Farmaci ed alimenti riducono l'espressione o la funzione di P-gp (ad es. Verapamil, Claritromicina, Ritonavir, Cardo mariano) ovvero le aumentano (ad es. Rifampicina, Iperico), in tal modo diminuendo ed incrementando, rispettivamente, i processi di eliminazione di molti altri farmaci.

| FARMACO | MECCANISMO DI INTERAZIONE | POSSIBILI INTERAZIONI CON: |
|---|---------------------------------|---|
| ALCOOL ETILICO (ETILISMO CRONICO) | Reazioni disulfiram-simili | Cefalosporine (ad es. Cefamandolo, Cefotetan, Moxalactam) Sulfaniluree (ad es. Clorpropamide) |
| | Induzione enzimatica | Paracetamolo (Aumentata formazione di suoi metaboliti epatotossici) |
| ANTICOAGULANTI ORALI | Inibizione enzimatica | Amiodarone, Cimetidina, Fluconazolo (Aumentato effetto anticoagulante) |
| ANTIMICOTICI AZOLICI | Inibizione enzimatica | Lovastatina, Simvastatina, Midazolam, Alprazolam, Amprenavir, Ritonavir (Loro ridotto metabolismo) |
| BARBITURICI | Induzione enzimatica | Calcio-antagonisti, Estrogeni, Glucocorticoidi, Fenotiazina, Chinidina (Loro aumentato metabolismo) |
| LITIO | Ridotta escrezione | Diuretici (soprattutto tiazidici) (Ritenzione di litio) |
| FERRO | Assorbimento gastrointestinale | Chinoloni, Tiroxina, Tetracicline (Loro ridotto assorbimento) |
| ANTIBIOTICI CHINOLONICI | Assorbimento gastrointestinale | Sucralfato (Ridotto assorbimento di chinoloni) |
| NIFEDIPINA | Induzione della glicoproteina-P | Midazolam (Aumentata eliminazione di nifedipina) |

Tab. 2: Esempi di interazioni su base farmacocinetica

Le interazioni tra farmaci su BASE FARMACODINAMICA (Tab. 3) possono avvenire, con meccanismi specifici od aspecifici, a livello di ^{1, 5, 11, 13}:

- a) recettori e vie trasduzionali;
- b) stesso sito o sistema fisiologico;
- c) bilancio idrico ed elettrolitico;
- d) meccanismi di trasporto intracellulare.

Possono aversi i seguenti casi:

1. *Antagonismo* ($C < A + B$). Ad es.:

- 1.1 gli antistaminici, i beta-bloccanti ed alfa-bloccanti ed il naloxone riducono gli effetti di istamina, adrenalina, noradrenalina e morfina (antagonismo competitivo);
- 1.2 gli anticoagulanti cumarinici sono antagonizzati dalla vitamina K (antagonismo biochimico);
- 1.3 l'acido folinico antagonizza gli effetti del metotrexato (antagonismo biochimico);
- 1.4 gli estrogeni antagonizzano il warfarin (antagonismo biochimico);
- 1.5 i farmaci antipertensivi sono antagonizzati dai farmaci simpaticomimetici (antagonismo fisiologico).

2. *Sinergismo* ($C \geq A + B$). Può distinguersi in:

- somministrazione algebrica o potenziamento (ad es. codeina ed aspirina, meccanismi d'azione diversi);

- addizione (unico meccanismo d'azione od unico recettore, ad es. aspirina e fenacetina);
- sinergismo con degradazione (caso particolare di antagonismo; se A e B agiscono su due recettori diversi con uguale risposta ma A e B sono antagonisti competitivi ciascuno sul recettore dell'altro);
- sinergismo con potenziamento.

3. *Potenziamento* ($C > A + B$). Ad es.:

- 3.1 gli effetti neurodepressivi dell'etanolo sono potenziati da ipnotici, narcotico-analgesci, antiepilettici, antistaminici ed antipertensivi ad azione centrale;
- 3.2 gli anticoagulanti orali sono potenziati dagli antiaggreganti piastrinici;
- 3.3 gli effetti degli antipertensivi sono potenziati dai neuropsicodepressivi;
- 3.4 gli effetti degli ipoglicemizzanti orali sono potenziati da salicilati e propranololo¹⁵;
- 3.5 il sildenafil, inibendo la fosfodiesterasi V che disattiva il cGMP, potenzia i nitrati organici che attivano la guanilato-ciclasa (grave ipotensione).

| FARMACO | MECCANISMO DI INTERAZIONE | POSSIBILI INTERAZIONI CON |
|---------------------|--|---------------------------------|
| BENZODIAZEPINE | Antagonismo competitivo | Flumazenil |
| NORADRENALINA | Antagonismo non competitivo (a livello di effetto vasocostrittore α_2 /cAMP-dipendente) | Papaverina |
| OPPIATI | Antagonismo fisiologico | Doxapram |
| CUMARINICI | Antagonismo biochimico | Vitamina K |
| OXICODONE | Sinergismo (sommazione) | Ketorolac |
| ASPIRINA | Sinergismo (addizione) | Diclofenac |
| INIBITORI DI MAO | Potenziamento | Tiramina, Efedrina |
| DIURETICI TIAZIDICI | Potenziamento | Digossina, Amiodarone, Sotalolo |
| WARFARIN | Potenziamento | Aspirina |
| PROMAZINA | Potenziamento | Benzodiazepine |

Tab. 3: Esempi di interazioni su base farmacodinamica

Può affermarsi, in conclusione, che, a parte i casi suddetti in cui una politerapia farmacologica è ammissibile od auspicabile, essa dovrebbe essere, in generale, possibilmente evitata. Anche ai fini di una personalizzazione della terapia, la scelta del farmaco particolare nell'ambito delle varie classi richiede sempre più aggiornata e profonda conoscenza delle sue caratteristiche farmacologiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche onde ottimizzarne il risultato clinico e prevenirne interazioni avverse (con costituenti endogeni, altri xenobiotici e/o principi attivi di provenienza alimentare od erboristica). Risaltano, in proposito, gli straordinari progressi acquisiti in tempi recenti in tema di Farmacologia molecolare che hanno riquilibrato il profilo e l'impiego clinico razionale di molti farmaci di varia origine e natura su basi biologiche molto complesse^{2, 13, 16, 17}. Il tutto, naturalmente, collimato alle condizioni fisiologiche, patologiche e fattori di rischio propri del singolo paziente in grado di condizionare o pregiudicare qualitativamente e quantitativamente la risposta terapeutica attesa.

BIBLIOGRAFIA

1. Rossi F, Cuomo V, Riccardi C. Farmacologia-Principi di base e applicazioni terapeutiche, II ed. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2011; 32-56.
2. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale Farmacologia, VIII ed. Milano: Edra S.p.A. 2016, 147-58.
3. Rees J, Ritter J, Spector R. Farmacologia clinica e terapia-Linee guida. Napoli: Idelson-Gnocchi, 1996; 79-87.
4. Hines LE, Malone DC, Murphy JE. Recommendations for generating, evaluating, and implementing drug-drug interaction evidence. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 304-13.
5. Quinn DI, Day RO. In: Speight TM, Holford NH, eds. Farmacologia e terapia di Avery. Bologna: Zanichelli, 2000; 303-40.
6. Dennehy CE, Tsourounis C. Supplementi dietetici e botanici. In: Katzung BG, Trevor AJ, eds. Farmacologia generale e clinica. Padova: Piccin, 2017; 1250-67.
7. Izzo AI, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. Review Article. *Drugs* 2009; 69: 1777-98.
8. Genser D. Food and drug interaction. Consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab* 2008; 52 (Suppl. 1): 29-32.
9. Valli G, Giardina EG. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1083-95.
10. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005; 65: 1239-82.
11. Hansten PD, Horn JR. Drug Interactions Analysis and Management. Facts & Comparisons, 2013 [Quarterly].
12. Hansten PD, Horn JR. The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management. H&H Publications, 2014.
13. Clementi F, Fumagalli G. Farmacologia generale e molecolare, IV ed. Milano: Edra S.p.A., 2016.
14. Mann HJ. Drug-associated disease. Cytochrome P450 interactions. *Crit Care Clin* 2006; 22: 329-45.
15. Tornio A, Niemi M, Neuvonen Pj, Backman JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 312-22.
16. Horn JR. Importanti interazioni tra farmaci e loro meccanismi. In: Katzung BG, Trevor AJ, eds. Farmacologia generale e clinica. Padova: Piccin, 2017; 1283-97.
17. Shah RR, Shah DR. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: S1 698-721.

Prof. Marco Carmignani, Prof.ssa Anna Rita Volpe, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

Per la corrispondenza: marco.carmignani@univaq.it; annarita.volpe@univaq.it.