



**Prossimità e organizzazione
delle cure: la medicina generale
di domani tra demografia e cronicità**

«LABIRINTI MENTALI»

Emanuel Raschi

Farmacologo, Università di Bologna

emanuel.raschi@unibo.it

**76° CONGRESSO
NAZIONALE**

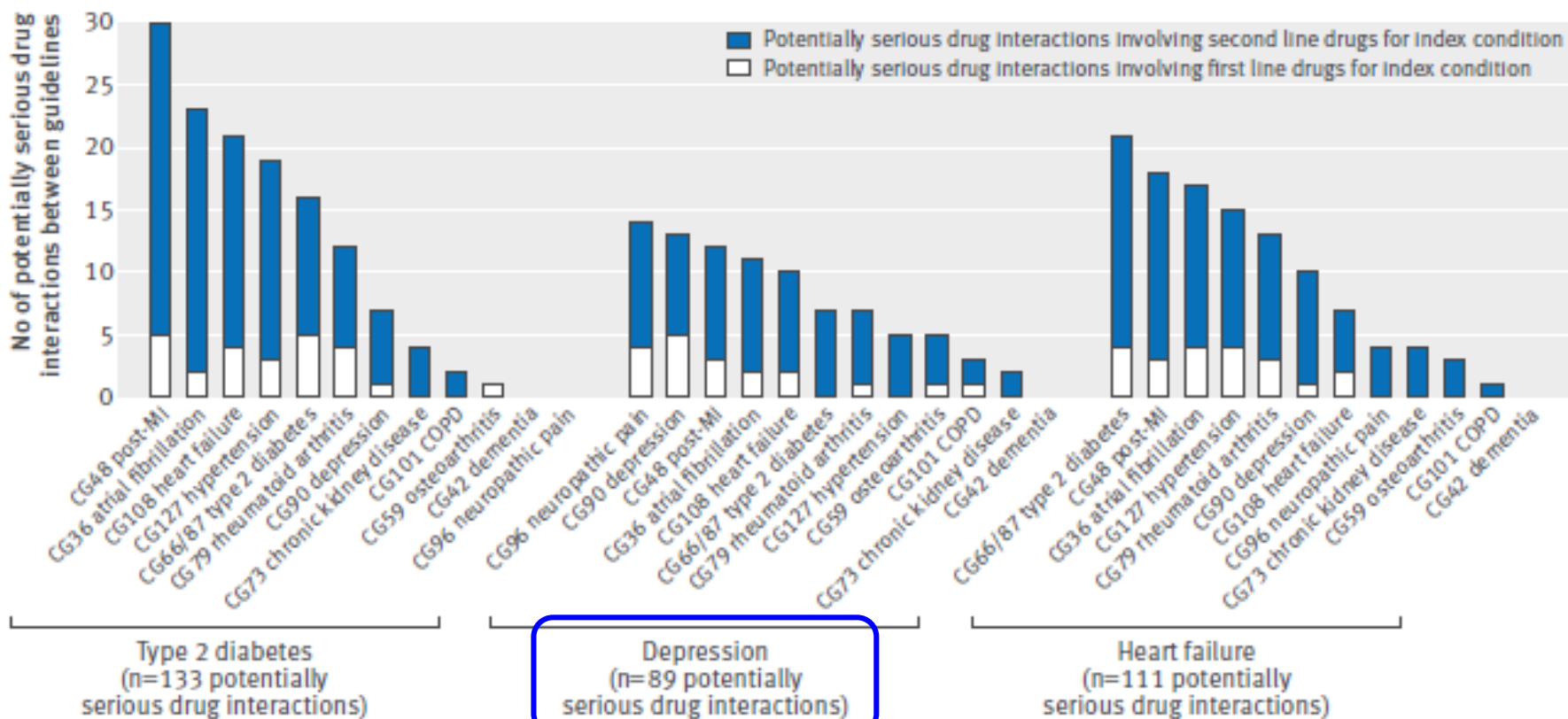
7-12 ottobre 2019

Tanka Village - Villasimius (CA)



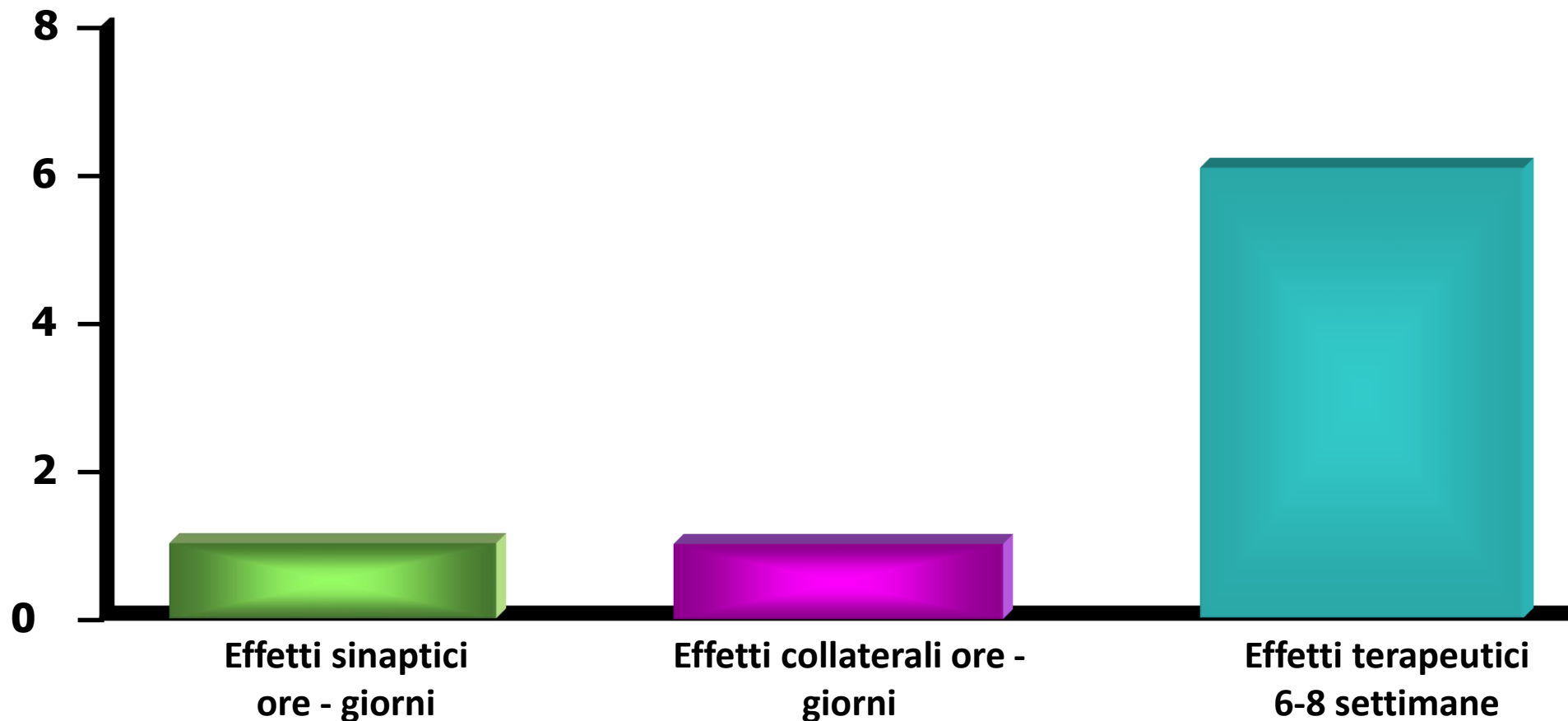
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE: UN PROBLEMA DI (ECESSIVA) APPROPRIATEZZA?

Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines
BMJ 2015 Mar 11;350:h949



Dinamica temporale degli effetti degli antidepressivi

Settimane di trattamento con antidepressivi



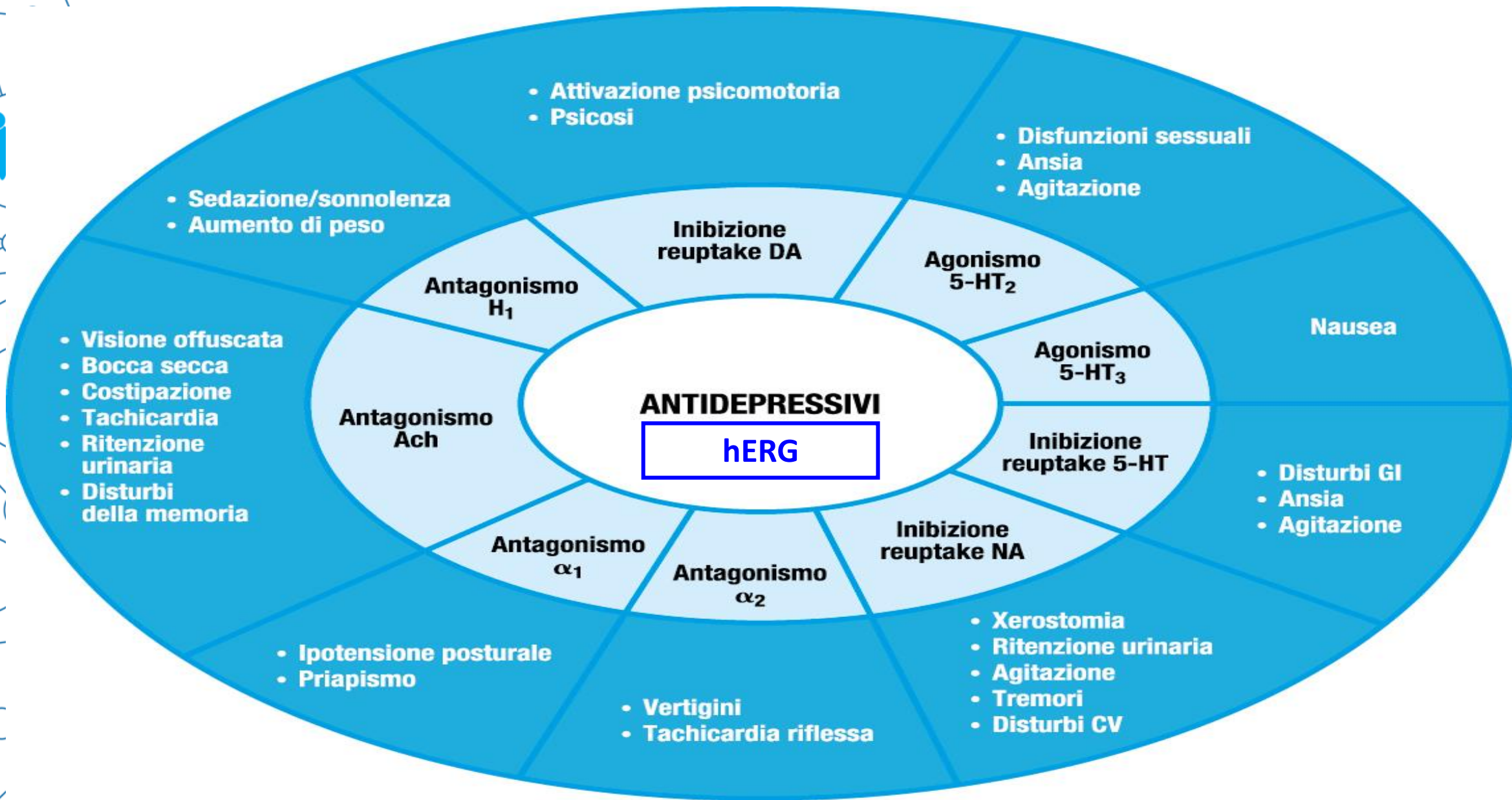
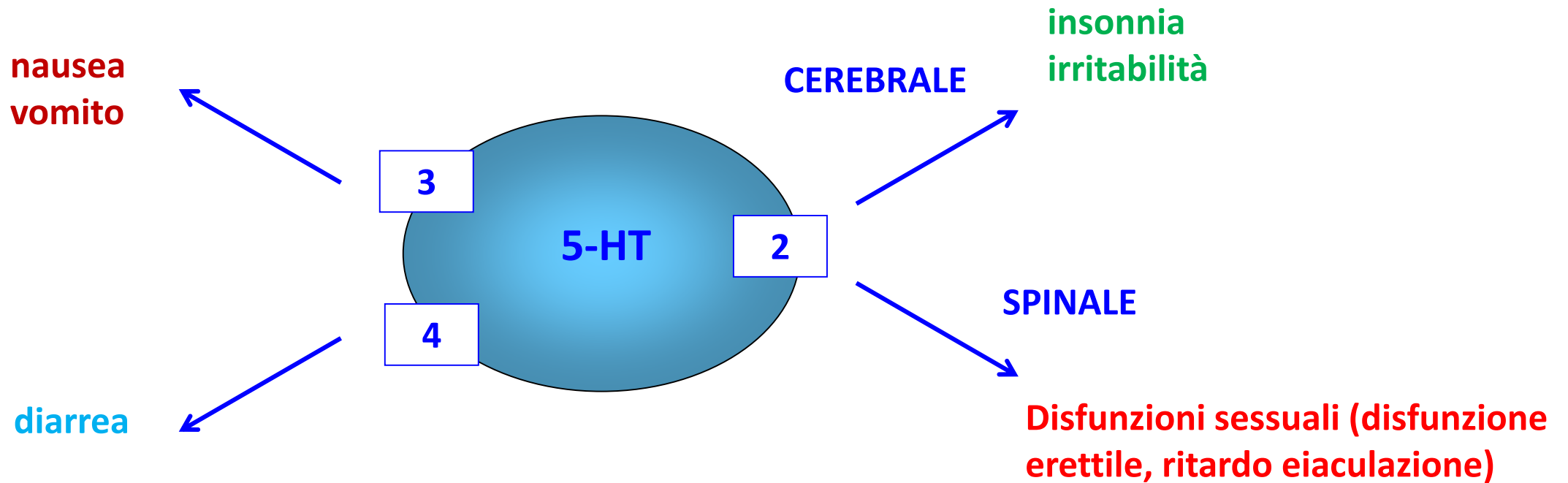


Figura 24.1 Effetti collaterali dei farmaci antidepressivi correlati al profilo farmacodinamico.

SSRI: effetto della 5-HT sui diversi sottotipi recettoriali (azioni indirette serotonina)



Antidepressivi: confronto

	Sedazione	Effetti anticolinergici	Effetti proaritmici	Ipertensione
SSRI				
Citalopram/escitalopram	+/-	+/-	+/-	-
Fluoxetina/paroxetina	+/-	+/-	+/-	-
Fluvoxamina	+/-	+/-	+/-	-
SNRI				
Duloxetina	+/-	+/-	+/-	++
Venlafaxina	+/-	+/-	+/-	++
TCA				
Amitriptilina	+++	+++	++	-
Imipramina	+++	+++	++	-
Doxepina	+++	+++	++	-
«Atipici»				
Mirtazapina	+++	+/-	+/-	-
Trazodone	+++	+	++	+/-
Vortioxetina	+/-	+/-	+/-	-

+/-: effetto molto basso; +: effetto basso; ++: effetto moderato; +++: effetto elevato

Antipsicotici di prima generazione (FGA) e seconda generazione (SGA): confronto

Antipsicotico	Sedaz	EPS	PRL	Peso	Diabete	Aritmie
Aloperidolo	++	+++	+++	++	+/-	+++
Clorpromazina	+++	+++	+++	++	+/-	++
Clozapina	+++	+/-	+/-	+++	+++	+
Olanzapina	++	+/-	+/-	+++	+++	+
Quetiapina	++	+	+/-	++	++	+
Aripiprazolo	+	+	+/-	+	+	+

+/-: effetto molto basso; +: effetto basso; ++: effetto moderato; +++: effetto elevato

Interazioni farmacologiche

Classificazione e meccanismo

Interazioni farmacologiche

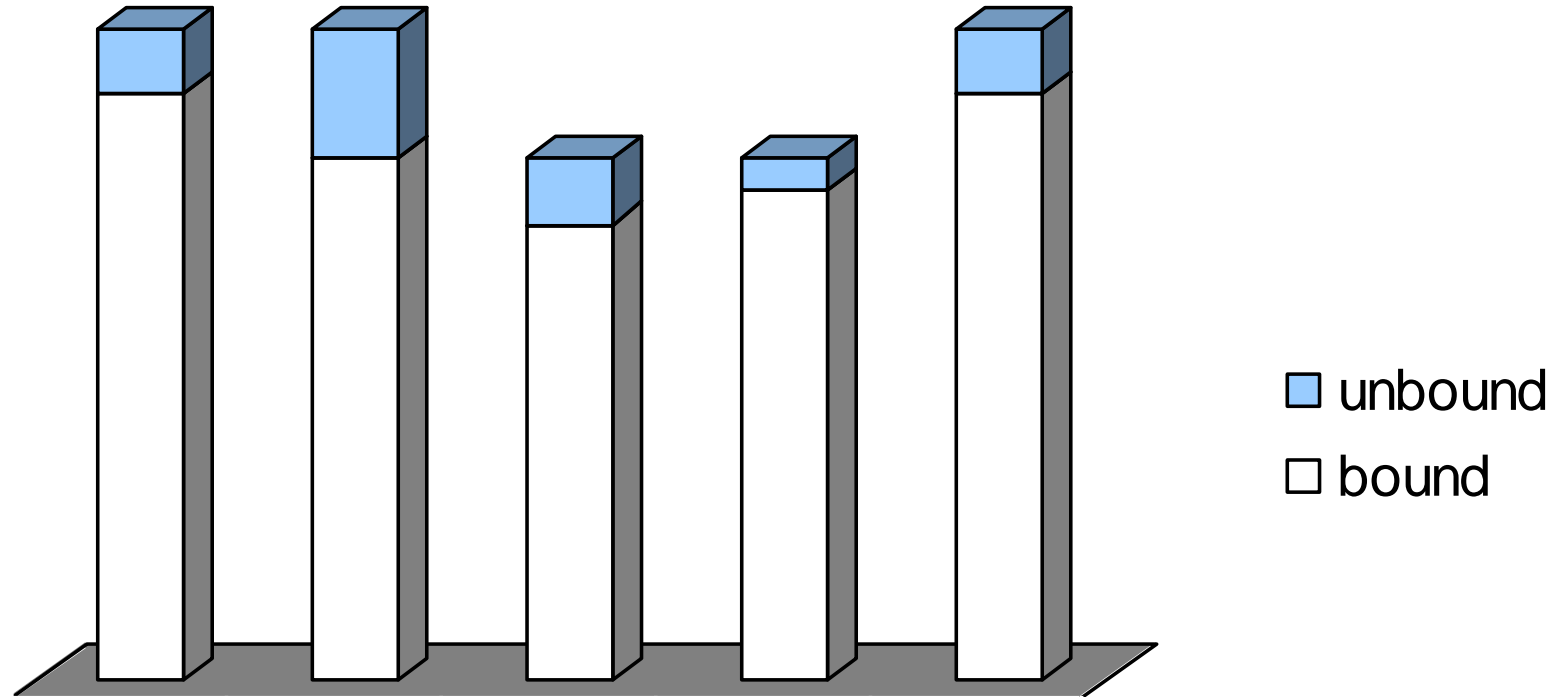
Farmacocinetiche

- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Escrezione

Farmacodinamiche

- agonismo/antagonismo
 - recettori
 - enzimi
 - trasportatori
 - canali ionici

Perché le interazioni da spiazzamento dal legame farmaco-proteico hanno limitata rilevanza clinica?



Spina E, Italiano S. Drug interactions. In: Shorvon, Perucca, Engel J, eds. Treatment of Epilepsy, 4th ed., 344-359, 2015



PRACTICAL PEARL

Valproic Acid and Warfarin: An Underrecognized Drug Interaction

Hyue W. Yoon · Elias A. Giraldo · Eelco F. M. Wijdicks

Table 1 Drug administration and INR changes

Date	26-Sep	26-Sep	27-Sep	27-Sep	27-Sep	28-Sep	28-Sep	28-Sep	29-Sep	30-Sep
Time	12:00	18:00	4:00	16:00	21:00	4:00	13:48	16:12	5:00	5:00
INR	3.01	3.1	3.4			5.5	7.6		4.2	2.5
PT (seconds)	31.6	29.3	32.8			52.7	72.8		40.7	23.5
Warfarin dose (mg)		2.5	0.75							0.5
Phytonadione dose (mg)								1		
Valproic acid dose (mg) IV				1,100	500	500				
Valproic acid dose (mg) NGT								250 q6h		
Valproic acid level (Total/Free) (mcg/ml)							108/20			

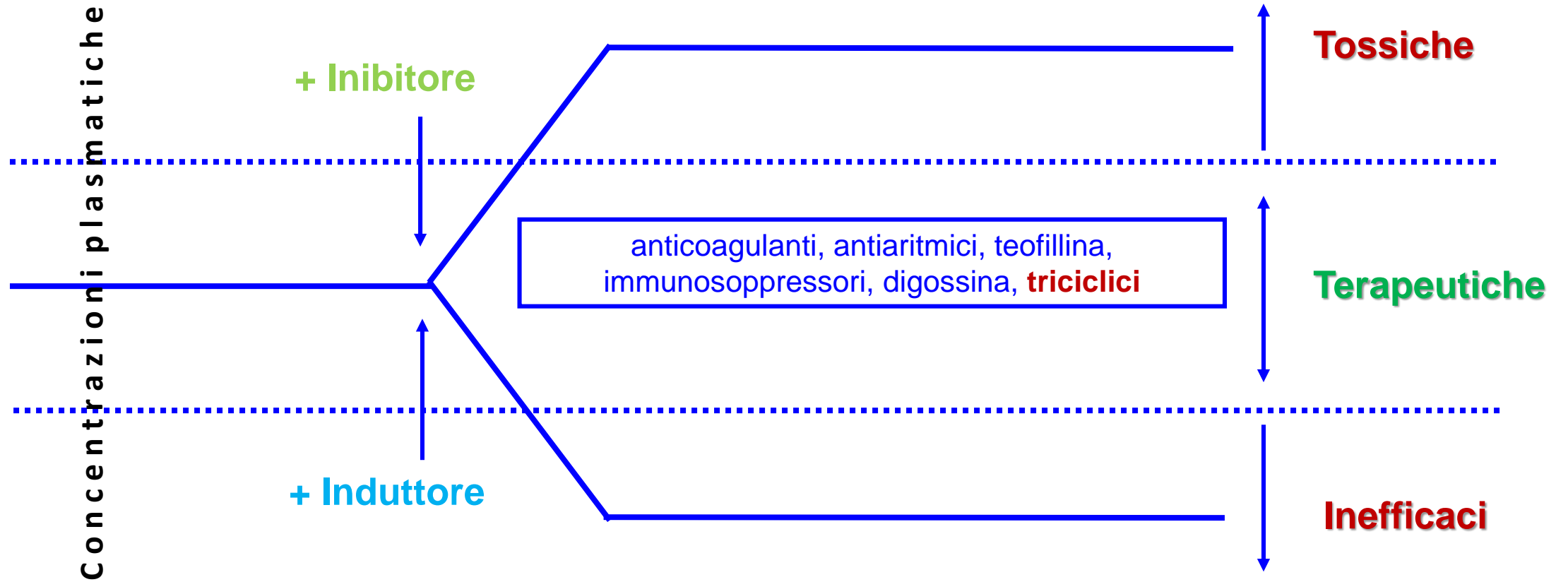
PT prothrombin time, *NGT* nasogastric tube, *IV* intravenous, *INR* international normalized ratio

Principali substrati, inibitori ed induttori dei citocromi (CYP)

	Caratteristiche	Substrati	Inibitori	Induttori
CYP1A2	Metabolizza circa il 9% dei farmaci	Substrati endogeni (es., prostaglandine, estrogeni, melatonina, acido retinoico) paracetamolo, lidocaina, olanzapina/clozapina, duloxetina, propranololo, teofillina, zolpidem	Fluvoxamina (++) Ciprofloxacina (++) Cimetidina	Tabacco (+) Omeprazolo Carbamazepina Fenitoina Rifampicina
CYP2C9	Metabolizza circa il 13% dei farmaci	Numerosi FANS (ibuprofene, diclofenac, indometacina, piroxicam), antidiabetici (tolbutamide), bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (losartan)	Amiodarone (+) Fluconazolo (++) Voriconazolo	Carbamazepina Desametasone Prednisone Fenobarbital Rifampicina
CYP2C19	Metabolizza circa il 7% dei farmaci	Numerosi inibitori di pompa protonica (omeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo), clopidogrel, ciclofosfamide	Omeprazolo (+) Voriconazolo	Carbamazepina Desametasone Rifampicina
CYP2D6	Metabolizza circa il 20% dei farmaci; soggetto a polimorfismi genetici	Numerosi antidepressivi (amitriptilina, duloxetina, mirtazapina, paroxetina), codeina, destrometorfano, donepezil, beta-bloccanti (metoprololo), antipsicotici (aloperidolo, risperidone), tamoxifene	Bupropione Fluoxetina, Paroxetina (++) Chinidina (++)	Non ci sono induttori significativi
CYP2E1	Indotto dall'etanolo	Acido salicilico (idrossilazione), isoflurano, enflurano	Disulfiram	Etanolo (++) Isoniazide
CYP3A4/5	Metabolizza circa il 30% dei farmaci	Statine (atorvastatina), macrolidi (eritromicina), benzodiazepine (diazepam, midazolam, triazolam), bloccanti dei canali del calcio (nifedipina, verapamil, diltiazem)	Claritromicina/eritromicina (++) Posaconazolo, itraconazolo (++) Nelfinavir, ritonavir, indinavir (++) Succo di pompelmo (+) Verapamil (+)	Fenobarbital, carbamazepina (++) Rifampicina (++) Hypericum perforatum (+)

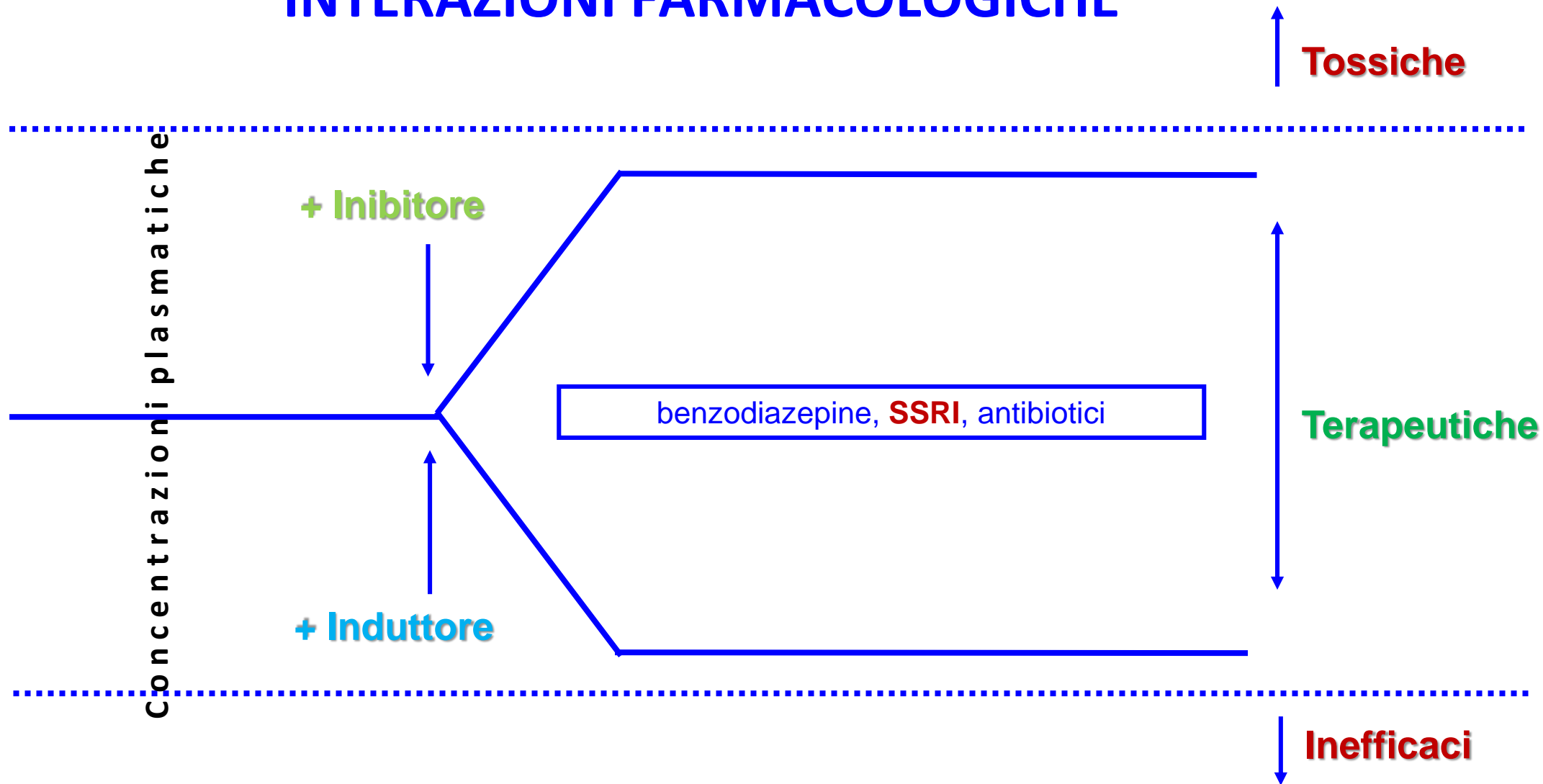
+: inibitore/induttore intermedio; ++: forte inibitore/induttore.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE



Tempo

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE



Anticonvulsivanti: confronto

	CYP3A4 (2C9)	Sonnolenza	Tossicità cutanea	Altri effetti
Carbamazepina	↑↑	++	++	Ipersensibilità, depressione midollare, epatotossicità
Lamotrigina	metabolizzato	++	++ (anche grave)	Interazioni con altri antiepilettici
Levetiracetam	NO	++	++	Monitoraggio funzionalità renale
Gabapentin/pregabalin	NO	++	++	Monitoraggio funzionalità renale
Acido valproico	↓↓	++	++	Depressione midollare, epatotossicità, pancreatite

↑↑: forte induzione enzimatica; ↓↓: forte inibizione.

Farmaci le cui concentrazioni plasmatiche sono diminuite in corso di terapia con antiepilettici ad azione inducente

- Ansiolitici
- Antidepressivi
- Antipsicotici
- Calcio-antagonisti
- Anticoagulanti orali
- Statine
- Contraccettivi orali
- Immunosoppressori
- Antimicrobici
- Antineoplastici

Interazioni farmacodinamiche antidepressivi triciclici

Triciclici

Farmaci ad attività
deprimente il SNC



Potenziamento
effetti sedativi

Farmaci ad attività
anticolinergica



Potenziamento effetti
anticolinergici

Farmaci cardiovascolari



Potenziamento effetto
ipotensivo e rischio di
aritmie

Effetto sugli isoenzimi del citocromo P450

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Citalopram	0	0	0	+	0
Escitalopram	0	0	0	0/+	0
Fluoxetina	+	++	+/**	+++	+/**
Fluvoxamina	+++	++	+++	+	++
Paroxetina	+	+	+	+++	+
Sertralina	0	+	0	+/**	+
Venlafaxina	0	0	0	+	+
Duloxetina	0	0	0	++	+
Mirtazapina	0	0	0	+	0
Reboxetina	0	0	0	+	+
Bupropione	0	0	0	++	0

0 = inibizione minima o assente; + = inibizione lieve; ++ = inibizione moderata; +++ = inibizione elevata

Interazioni farmacocinetiche tra antidepressivi e farmaci cardiovascolari (CV)

Farmaco psicotropo	Farmaco CV	Meccanismo	Effetto biologico	Effetto clinico
SSRI/SNRI	Anticoagulanti, antiaggreganti, antinfiammatori	Inibizione uptake serotonina da parte piastrine	Aumentata attività anticoagulante	Aumento del tempo e del rischio di sanguinamento
SSRI/SNRI	Beta-bloccanti (carvedilolo, bisoprololo, propranololo)	Inibizione CYP2D6	Aumentata esposizione al beta-bloccante	Potenziamento effetti tossici CV
SSRI/TCA	Amiodarone e antiaritmici	Effetto additivo su blocco hERG	Prolungamento intervallo QT	Rischio aritmie

Benzodiazepine e Z drugs: confronto

	BDZ	Zolpidem (Z-drugs)
GABA_A	Modulatori allosterici positivi	Agonisti
Effetti sul sonno	↓ durata REM, ↑ durata non-REM	No alterazioni significative fasi
Sedazione	Dose-dip (fino ipnosi)	Dose-dip (fino ipnosi)
Depressione respiratoria	+/- (attenzione alcool, codeina, oppioidi)	+/- (attenzione alcool, codeina, oppioidi)
Effetti paradossi	+	+
Abuso e dipendenza	+/-	+/-
Tolleranza	+/- (sedazione SI, attività psicomotorie NO)	+/-
Metabolismo	CYP3A4 (substrato), tranne lorazepam	CYP3A4 (substrato)
Indice Terapeutico	Elevato	Elevato
Impieghi principali	Ansiolitico, anticonvulsivante	Insonnia

Osservazioni

- Tutte le BDZ possono causare sedazione, effetti residui dopo assunzione serale (hangover), diminuzione performance psicomotoria e cognitiva, mialgie e stanchezza muscolare, disturbi della memoria (amnesia anterograda), confusione mentale soprattutto negli anziani, atassia, vertigini, reazioni paradosse, rischio di cadute.
- Tutte le BDZ vanno evitate/sono controindicate in gravidanza (soprattutto nel primo trimestre) e allattamento, miastenia gravis, grave insufficienza respiratoria, sindrome da apnea notturna, grave insufficienza epatica, glaucoma ad angolo stretto.

CONCLUSIONI

Come prevenire o minimizzare le interazioni farmacologiche?

- Evitare o ridurre terapie non necessarie (inclusi integratori alimentari)
- Diventare esperti dei farmaci maggiormente prescritti
- Prestare particolare attenzione ai farmaci con basso indice terapeutico
- Cercare di selezionare farmaci a basso potenziale di interazioni
- Monitorare la risposta clinica, intensificare il monitoraggio degli eventi avversi e, se necessario, aggiustare la posologia
- Conoscere i meccanismi ed educare il paziente!



Grazie per l'attenzione