

INTERAZIONI CLINICAMENTE SIGNIFICATIVE TRA FARMACI*

KATRINA L. MEALEY, DVM, PhD, DACVIM, DACVCP
Washington State University

Riassunto

Si dice che si verifica un'interazione fra farmaci quando gli effetti di un principio attivo vengono modificati dalla presenza di un altro. L'esito di questo processo può essere dannoso per il paziente se l'interazione stessa causa tossicità o una diminuzione di efficacia. Anche se le potenziali interazioni fra farmaci descritte in letteratura sono letteralmente migliaia, relativamente poche hanno probabilità di causare gravi problemi alla maggior parte dei pazienti. Nel presente lavoro vengono illustrate quelle clinicamente significative che riguardano agenti utilizzati abitualmente nella clinica dei piccoli animali. Vengono fornite le indicazioni per evitare alcune gravi interazioni di questo tipo.

Summary

A drug interaction is said to occur when the effects of one drug are changed by the presence of another. The outcome of a drug interaction can be harmful to the patient if the interaction causes toxicity or a decrease in efficacy. Although there are literally thousands of potential drug interactions that have been described in the literature, relatively few are likely to cause serious problems in most patients. This article describes clinically significant drug interactions involving agents routinely used in small animal patients. Recommendations for avoidance of some serious drug interactions are provided.

Per trattare in modo ottimale molte malattie dei piccoli animali, spesso è necessario effettuare terapie che prevedono l'impiego di più farmaci. Ogni volta che si aggiunge un nuovo agente al protocollo terapeutico di un paziente, il rischio di interazione aumenta in modo sostanziale. Si ha un'interazione fra farmaci quando un principio attivo altera gli effetti farmacologici di un altro. Le interazioni fra più principi attivi possono essere sinergiche (effetto farmacologico maggiore della somma dei singoli effetti individuali), additivi o antagonisti. Inoltre, l'interazione può essere dannosa o utile per il paziente. I protocolli anestetici prevedono spesso l'impiego di parecchi agenti con azioni analgesiche e/o sedative. Utilizzati in associazione, questi composti diminuiscono l'entità degli anestetici inalatori che è necessario impiegare nel corso degli interventi chirurgici, determinando un'interazione farmacologica utile. I farmaci che necessitano di prescrizione non sono i soli a poter essere coinvolti nei fenomeni di interazione; anche i prodotti da banco, gli integratori nutrizionali e le terapie

alternative possono scatenare interazioni farmacologiche avverse. Potenzialmente, queste ultime sono centinaia, ma il presente lavoro è incentrato sui fenomeni gravi che coinvolgono gli agenti comunemente utilizzati nei piccoli animali. Viene anche fornito un riferimento bibliografico completo per le informazioni sull'argomento ed un elenco delle potenziali fonti di informazione.

INCIDENZA

Nell'uomo, l'incidenza delle interazioni avverse fra farmaci varia dal 3-5% nei pazienti che assumono soltanto pochi farmaci al 20% in quelli trattati con 10 o più agenti differenti.¹ Esistono molti casi documentati di interazioni farmacologiche gravi ed anche fatali nei pazienti umani;²⁻⁶ invece, quelle segnalate nei piccoli animali sono relativamente poche. Questa apparente discrepanza può essere spiegata con diverse ragioni. Anche se non esiste una documentazione specifica, è probabile che agli animali vengano somministrati meno farmaci che all'uomo. La maggior parte dei pazienti umani ospedalizzati viene trattata con almeno 6 farmaci differenti, mentre i risultati di uno studio in atto presso la Washington State University indi-

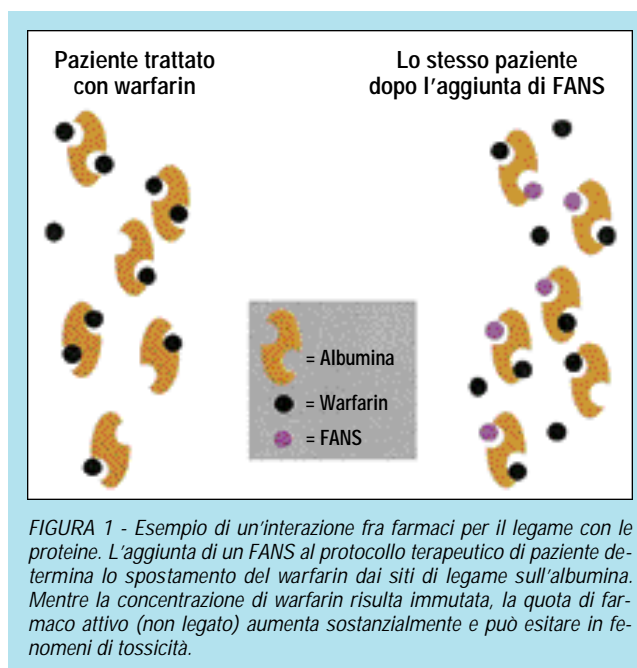
*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 24, N. 1, gennaio 2002, 10. Con l'autorizzazione dell'Editore.

cano che il valore mediano di quelli somministrati ai pazienti delle unità di terapia intensiva in medicina veterinaria è di 3 (con limiti da 0 a 16). Dal momento che il rischio di interazioni farmacologiche avverse aumenta in modo logaritmico con il numero di farmaci somministrati ad un paziente, in medicina veterinaria le potenziali interazioni farmacologiche possono avvenire con minore frequenza. Le classi di agenti più spesso associate a gravi interazioni nell'uomo non vengono impiegate di routine negli animali. Ad esempio, i derivati del warfarin sono fra i composti citati con maggiore frequenza fra quelli coinvolti in gravi interazioni nei pazienti umani,^{1,7-9} ma sono utilizzati raramente in ambito veterinario. Altri farmaci frequentemente coinvolti nelle interazioni farmacologiche nei pazienti umani e non utilizzati di routine in medicina veterinaria sono quelli per il trattamento dell'AIDS, dell'iperlipemia e dei disturbi psichiatrici; rientrano in questa categoria anche tutti i problemi derivanti dall'abuso di sostanze.^{1,10-13} È possibile, infine, che anche in ambito veterinario si verifichino molte gravi interazioni farmacologiche ma, semplicemente, non siano riconosciute. Le farmacie al dettaglio ed ospedaliere per i pazienti umani dispongono di programmi computerizzati specificamente dedicati alle interazioni farmacologiche, che stampano automaticamente un elenco di quelle possibili per ogni agente dispensato. Il personale che si occupa della cura del malato e lo stesso paziente possono quindi essere informati delle potenziali interazioni. Questo tipo di informazione non è facilmente accessibile alla maggior parte dei veterinari e tenere a memoria tutte le possibili eventualità è molto difficile. Di conseguenza, gli effetti negativi delle interazioni fra farmaci negli animali trattati possono essere erroneamente attribuiti alla progressione della malattia o all'insorgenza di un altro processo patologico. In uno studio, risultò che il 25% circa dei medici presi in considerazione aveva prescritto combinazioni di farmaci in cui erano coinvolte delle interazioni.¹⁴ Attualmente, si ignora la frequenza con cui i veterinari somministrano associazioni di farmaci potenzialmente capaci di dare origine a gravi interazioni.

MECCANISMI DELLE INTERAZIONI FRA FARMACI

Le interazioni fra farmaci possono essere considerate una conseguenza delle influenze farmacologiche, farmacocinetiche o farmacodinamiche. Le **interazioni farmacologiche** coinvolgono anche interazioni chimiche o fisiche fra i vari agenti, come le incompatibilità fisiche o chimiche. Ad esempio, il diazepam precipita quando viene miscelato a numerosi altri farmaci o fluidi endovenosi. Anche la ricostituzione del ceftiofur con soluzione fisiologica sterile piuttosto che con acqua esita nella formazione di un precipitato. In generale, si raccomanda di evitare di miscelare farmaci nella stessa siringa o di utilizzare per questo scopo i sistemi di infusione dei fluidi, a meno che non sia nota la reciproca compatibilità dei vari agenti. Inoltre, quando si forma un precipitato, i farmaci non vanno somministrati e la siringa o la sacca di fluidi va scartata.

Le **interazioni farmacocinetiche** si verificano quando un farmaco altera l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo o l'escrezione di un altro. Quando si somministrano simultaneamente per os calcio e tetraciclina, il primo chela



la seconda ed il complesso non viene assorbito, per cui le concentrazioni plasmatiche di tetracicline risultano inferiori a quelle terapeutiche. L'esempio classico di un'interazione che esita in un'alterazione della distribuzione del farmaco è lo spostamento di un agente legato alle proteine plasmatiche da parte di un altro, che provoca un aumento della frazione non legata che risulta così libera per la distribuzione ai tessuti, dove esercita il proprio effetto farmacologico (Fig. 1). In letteratura umana sono stati descritti diversi episodi fatali basati su interazioni farmacologiche di questo tipo.¹⁷ Quando sono presenti nel sangue, FANS e derivati del warfarin sono legati all'albumina in misura pari al 99% circa. Se si somministrano FANS ad un paziente già trattato con un derivato del warfarin, il primo compete per i siti di legame sull'albumina. I composti del warfarin che vengono così spostati risultano biologicamente attivi e possono interferire con i normali meccanismi di coagulazione, portando a gravi sanguinamenti.

Le interazioni farmacologiche che comportano un'alterazione del metabolismo sono relativamente comuni, perché molti farmaci vengono metabolizzati dal sistema del citocromo P-450 (vedi riquadro nella pagina successiva), i cui enzimi possono essere indotti o inibiti da numerosi principi attivi. Quando si somministrano due farmaci che vengono entrambi metabolizzati a livello epatico, è più prudente prevedere un'interazione farmacologica. L'inibizione dell'escrezione della ranitidina da parte del probenecid a livello dei tubuli renali è un esempio di interazione farmacocinetica che riguarda un'alterazione dell'escrezione.¹⁵ Nei pazienti umani sono state descritte alcune gravi interazioni che coinvolgono l'alterazione dell'escrezione del farmaco a livello renale, ma la tossicità è relativamente rara.¹⁶

Le **interazioni farmacodinamiche** si hanno a livello della sede di azione del farmaco (ad es., recettore) e riguardano azioni come lo spostamento di un dato principio attivo dal suo recettore (inversione dell'azione di un agonista oppiaceo da parte del naloxone) o effetti additivi (depressione del SNC indotta da benzodiazepine e barbiturici).

Tabella 1
Alcune associazioni fra farmaco scatenante e farmaco oggetto e meccanismo responsabile dell'interazione farmacologica

Farmaco oggetto	Farmaco scatenante	Meccanismo
Fluorochinoloni	Sucralfato, leganti del fosforo	Diminuzione dell'assorbimento per os dei fluorochinoloni
Teofillina	Fluorochinoloni	Diminuzione del metabolismo epatico della teofillina
Ciclosporina	Ketoconazolo	Diminuzione del metabolismo epatico della ciclosporina
Digossina	Ketoconazolo	Diminuzione del metabolismo epatico della digossina
Antidepressivi triciclici	Ketoconazolo	Diminuzione del metabolismo epatico degli antidepressivi triciclici
Diazepam	Cimetidina	Diminuzione del metabolismo epatico del diazepam
Teofillina	Cimetidina	Diminuzione del metabolismo epatico della teofillina
Ketoconazolo ed itraconazolo	Omeprazolo; H ₂ -antagonisti	Diminuzione dell'assorbimento per os dell'itraconazolo/ ketoconazolo
Teofillina	Fenobarbital	Aumento del metabolismo epatico della teofillina
Doxiciclina	Fenobarbital	Aumento del metabolismo epatico della doxiciclina
-antagonisti (ad es., propranololo)	Fenobarbital	Aumento del metabolismo epatico dei -antagonisti
Metotressato	FANS	Dislocazione del metotressato dai siti di legame con le proteine

Le interazioni farmacologiche possono anche essere descritte parlando di un farmaco scatenante ed un farmaco oggetto.¹⁸ Il primo modifica l'effetto del secondo. Nell'esempio relativo a FANS e warfarin, quest'ultimo è l'oggetto mentre il FANS è il principio scatenante. Interazioni farmacologiche clinicamente significative si hanno quando il farmaco oggetto possiede una grave tossicità ed un ristretto indice terapeutico o quando viene utilizzato per controllare una malattia grave o potenzialmente fatale se non trattata. Nei piccoli animali, i farmaci di comune impiego che agiscono da scatenanti sono rappresentati da diversi agenti antimicrobici, sucralfato e cimetidina. I principi attivi con un indice terapeutico ristretto come gli antidepressivi triciclici, la digossina e la teofillina sono esempi di farmaci oggetto utilizzati in medicina veterinaria. Alcuni agenti – ad esempio i fluorochinoloni – possono fungere sia da scatenanti che da oggetto. Nella Tabella 1 sono elencate diverse associazioni di farmaci oggetto e scatenanti comunemente utilizzate in medicina veterinaria, i meccanismi della loro interazione e le potenziali conseguenze.

SPECIFICHE INTERAZIONI TRA FARMACI SUDDIVISE PER CLASSI FARMACOLOGICHE

Antibatterici

L'assorbimento per via orale dei fluorochinoloni può essere bloccato dalla concomitante somministrazione per os di cationi bivalenti (calcio, magnesio) o trivalenti (alluminio, solfato ferroso). I farmaci contenenti questi cationi comprendono sucralfato, antiacidi e leganti del fosforo. Le interazioni più significative dal punto di vista clinico riguardano i fluorochinoloni per os ed il sucralfato (alluminio saccarosio solfato). Studi condotti nell'uomo hanno dimostrato che l'assorbimento dei fluorochinoloni viene ridotto anche fino al 91% quando questi agenti vengono somministrati contemporaneamente al sucralfato, portando a concentrazioni dei livelli plasmatici del farmaco infe-

riori a quelle terapeutiche ed a documentati insuccessi del trattamento.¹⁹⁻²³ I farmaci contenenti cationi bivalenti o trivalenti devono essere sospesi fino al completamento della terapia con fluorochinoloni (preferibilmente) oppure somministrati a distanza di 4 ore.

È anche stato dimostrato che i fluorochinoloni inibiscono il metabolismo epatico della teofillina nell'uomo, nel cane ed in altre specie animali.^{14,25} Sia nell'uomo che negli animali sono stati descritti avvelenamenti da teofillina in caso di somministrazione contemporanea di più principi attivi.²⁷⁻²⁹ Bisogna evitare questa associazione, oppure ricorrere al monitoraggio terapeutico dei farmaci per regolare il dosaggio della teofillina. Sebbene siano meno ben documentati, sembra anche che i fluorochinoloni inibiscano il metabolismo della ciclosporina.²⁶ Quando si utilizzano questi due farmaci in associazione, si devono adottare precauzioni simili.

Analogamente ai fluorochinoloni, gli antibiotici macrolidi, compresa l'eritromicina ed in minor misura la claritromicina e l'azitromicina, inibiscono il metabolismo epatico del citocromo P-450 di numerosi farmaci che fungono da substrato del citocromo stesso (vedi riquadro).³⁰⁻³⁴ Se non è possibile sospendere uno degli agenti impiegati, si può ricorrere al monitoraggio terapeutico per regolare le dosi di alcuni substrati P-450 (ad es., ciclosporina, digossina, teofillina), allo scopo di evitare un'eccessiva tossicità.

Substrati del citocromo P-450 comunemente utilizzati nei piccoli animali

- Antidepressivi triciclici
- Digossina
- Teofillina
- Benzodiazepine
- Ciclosporina
- Vincristina
- Omeprazolo
- Fenotiazine

Farmaci antimicotici

Gli antimicotici azolici ketoconazolo, itraconazolo e fluconazolo inibiscono certi enzimi del citocromo P-450, per cui aumentano la concentrazione plasmatica dei suoi substrati (vedi riquadro nella pagina precedente).³⁵⁻³⁸ L'importanza clinica di queste interazioni può variare a seconda dell'indice terapeutico del substrato e della concentrazione dell'azolo necessaria per ottenere l'inibizione del citocromo P-450 (occorrono elevate concentrazioni di fluconazolo). Nei pazienti umani sono state documentate gravi interazioni quando gli antimicotici azolici sono stati utilizzati in associazione con digossina, ciclosporina o antidepressivi triciclici. Se questi farmaci oggetto vengono somministrati contemporaneamente agli antimicotici azolici, è necessario ricorrere al monitoraggio terapeutico. Nel gatto, è stato dimostrato che il ketoconazolo raddoppia sia la concentrazione ematica che l'emivita di eliminazione della ciclosporina quando i due agenti vengono somministrati contemporaneamente. Poiché il ketoconazolo altera il profilo farmacocinetico della ciclosporina, è stato suggerito che i due farmaci possano essere utilizzati insieme di routine per diminuire il dosaggio ed il costo della terapia con ciclosporina.

L'assorbimento per via orale del ketoconazolo e dell'itraconazolo, ma non del fluconazolo, richiede un ambiente gastrico acido. Nei pazienti trattati con questi due agenti, la somministrazione di antiacidi, bloccanti dei recettori H₂ e inibitori della pompa protonica deve essere valutata attentamente.⁴⁰ In volontari umani sani, l'omeprazolo ha diminuito la biodisponibilità del ketoconazolo a meno del 20% dei valori di controllo.⁴¹

Modificatori del comportamento

Molti farmaci di questo tipo, antidepressivi triciclici, inibitori della monoaminossidasi [MAO] ed inibitori della riassunzione selettiva della serotonina [SSRI, *selective serotonin-reuptake inhibitor*]) possono dare origine ad interazioni molto complesse e potenzialmente fatali con altri farmaci. L'autore non è a conoscenza di segnalazioni di episodi fatali associati all'uso di questi agenti in medicina veterinaria, ma nell'uomo sono stati descritti numerosi casi di questo tipo.⁴²⁻⁴⁷ Con la recente approvazione per l'impiego nel cane della selegilina (inibitore della MAO) e della clomipramina (antidepressivo triciclico) da parte della FDA, oggi esiste un maggior rischio di interazioni farmacologiche avverse che coinvolgono questi agenti nei piccoli animali.

La MAO è importante per regolare la degradazione metabolica delle catecolamine e della serotonina (5-HT) nel tessuto nervoso. La sua inibizione farmacologica aumenta la concentrazione di amine biogene all'interno della sinapsi. Ne sono stati identificati due tipi principali: la MAO-A è relativamente selettiva per la serotonina, mentre MAO-B è relativamente selettiva per la dopamina. La selegilina (L-deprenil) è considerata un inibitore selettivo della MAO-B, ma a dosi più elevate può anche inibire la MAO-A. Nei pazienti umani, gli inibitori della MAO sono stati associati a molte interazioni fatali che coinvolgevano numerosi altri farmaci.⁴⁹⁻⁵³ Se si somministrano inibitori della MAO in as-

Farmaci associati alla sindrome serotoninica^a

Inibitori della MAO

Selegilina
Amitraz
Iperico

SSRI

Fluoxetina
Sertralina
Paroxetina

Antidepressivi triciclici

Clomipramina
Amitriptilina
Imipramina

Oppiacei

Meperidina
Pentazocina

Prodotti da banco

Destrometorfano
Triptofano

^a È necessario evitare rigorosamente qualsiasi associazione di questi farmaci.

sociazione con farmaci che aumentano le concentrazioni della 5-HT nelle sinapsi nervose (ad es., antidepressivi triciclici, SSRI o altri inibitori della MAO [amitraz, iperico o erba di San Giovanni]) o altri farmaci con proprietà di potenziamento della serotonina (vedi riquadro), si può scatenare la cosiddetta sindrome serotoninica.⁵³⁻⁵⁵ Nell'uomo, questa sindrome, potenzialmente letale, è caratterizzata da alterazione dello stato mentale, disfunzione autonoma, iperattività neuromuscolare ed ipertermia.⁵⁵ La sindrome serotoninica è stata descritta nei cani che hanno ingerito dosi elevate di 5-idrossitriptofano, un integratore nutrizionale venduto come prodotto da banco che viene metabolizzato a 5-HT.⁵⁶ L'impiego concomitante dei farmaci elencati nel riquadro "Farmaci associati alla sindrome serotoninica" dovrebbe essere rigorosamente proibito per evitare lo scatenamento di questa sindrome.

Un'altra grave interazione farmacologica che coinvolge gli inibitori della MAO comporta un'intensa reazione ipertensiva, talvolta indicata come *pseudofeocromocitoma* perché i segni clinici sono simili a quelli del feocromocitoma.⁵⁷⁻⁶⁰ Gli effetti pressori degli agenti simpaticomimetici come la fenilefrina, la fenilpropanolamina, la dopamina, l'efedrina e la pseudoefedrina sono potenziati dagli inibitori della MAO. Di conseguenza, le associazioni di questi farmaci sono da evitare. Nei pazienti umani, si raccomanda di distanziare le somministrazioni di questi agenti di almeno due settimane.

Gli antidepressivi triciclici come la clomipramina, l'imipramina, l'amitriptilina ed altri inibiscono la ricaptazione della noradrenalina (NE) e della 5-HT dalle terminazioni nervose nell'encefalo.⁶¹ Dal momento che questo è il principale metodo dell'inattivazione fisiologica di questi composti, gli antidepressivi triciclici potenziano l'azione della NE e della 5-HT. Inoltre, possiedono un'elevata affinità per molti recettori del sistema nervoso centrale, come quelli muscarinici, colinergici, istaminergici, -adrenergici e dopaminergici.⁶¹ A causa delle loro azioni su questi recettori, gli antidepressivi triciclici possono indurre una moltitudine di effetti indesiderati e, quindi, essere caratterizzati da un ristretto intervallo terapeutico. Dal momento

che si tratta di substrati del citocromo P-450, nell'uomo la contemporanea somministrazione di agenti che inibiscono l'isoenzima P-450 coinvolto nel loro metabolismo può causare un aumento di 4 volte dei livelli sierici degli antidepressivi triciclici.⁶²⁻⁶⁵ Sempre nell'uomo, i SSRI sono potenti inibitori degli isoenzimi P-450, principalmente responsabili del metabolismo degli antidepressivi triciclici. Appartengono ai SSRI farmaci come la fluoxetina, la sertralina e la paroxetina, che occasionalmente vengono prescritti per il trattamento dei disordini comportamentali nei piccoli animali. L'impiego concomitante di SSRI ed antidepressivi triciclici è da evitare.

Il meccanismo d'azione dei SSRI è simile a quello degli antidepressivi triciclici, in quanto inibiscono la ricaptazione della 5-HT a livello delle terminazioni nervose.⁶¹ Tuttavia, i SSRI non esercitano la stessa azione sulla NE e non mostrano una propensione a legarsi con altri recettori del SNC come fanno invece gli antidepressivi triciclici. Agli SSRI sono associate interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche clinicamente significative.

FANS

La tossicità gastroenterica (ulcerazione) dei FANS può essere potenziata dalla contemporanea somministrazione di corticosteroidi, per cui questa associazione è da evitare.⁶⁶ L'assunzione di H₂-antagonisti, antiacidi, inibitori della pompa protonica o gastroprotettori (sucralfato, misoprostolo) non riduce significativamente il rischio di ulcerazione gastroenterica determinato dai corticosteroidi e non deve essere considerato un'efficace terapia profilattica nei pazienti trattati con un'associazione di questi due tipi di agenti.^{67,68} La contemporanea somministrazione di FANS e diuretici è da evitare a causa del rischio di sviluppo di una nefrotossicità addizionale.^{69,70} I FANS in associazione con gli anticoagulanti orali possono aumentare il rischio di sanguinamenti.⁹ Nell'uomo, il metotressato entra in competizione con i FANS per i siti di legame delle proteine plasmatiche. Alla somministrazione di questa combinazione è stata associata una grave tossicità da metotressato.^{71,72}

Medicina alternativa/erboristeria

L'aumentare dell'impiego delle piante medicinali e dei prodotti di erboristeria negli Stati Uniti si accompagna ad un incremento della somministrazione intenzionale di questi agenti ai piccoli animali e/o della loro esposizione accidentale. Anche se i produttori commercializzano i prodotti di erboristeria affermando che sono sicuri e naturali, sia in medicina umana che veterinaria sono state descritte numerose interazioni gravi, persino fatali, associate all'ingestione (ed all'applicazione topica) di questi agenti.⁷³⁻⁷⁷ Nell'uomo sono state descritte parecchie interazioni clinicamente significative fra farmaci e prodotti di erboristeria.^{78,79} L'iperico (*Hypericum perforatum*) è un prodotto di erboristeria ritenuto in possesso di una certa attività di inibizione della MAO.^{82,83} È stato associato a lieve sindrome serotoninica nei pazienti umani, in particolare quando viene impiegato insieme agli SSRI.⁸² È anche un potente induttore di certi enzimi del citocromo P-450 ed è stato associato ad intera-

zioni farmacocinetiche.⁸⁰ Ha causato un calo delle concentrazioni sieriche di teofillina, digossina e ciclosporina.⁸¹⁻⁸³ La ma huang (*Ephedra sinica*) è una fonte naturale di efedrina e viene commercializzata come prodotto dimagrante ed integratore energetico.⁷⁶ Come già ricordato, l'impiego concomitante di amine simpaticomimetiche come l'efedrina (anche di origine naturale), in associazione con inibitori della MAO può scatenare una crisi ipertensiva.

Varie

La maggior parte dei farmaci illustrati in questa sezione induce o inibisce gli enzimi del citocromo P-450. Le usuali sequele dell'induzione degli enzimi P-450 sono l'aumento della *clearance* del farmaco, la diminuzione delle sue concentrazioni sieriche ed il calo della risposta farmacologica. Poiché l'induzione enzimatica richiede la sintesi di nuove proteine, generalmente occorrono almeno parecchi giorni di trattamento con il farmaco induttore prima che si riscontrino l'influenza sulla *clearance*. Nel caso dei profarmaci – che richiedono una metabolizzazione epatica per la conversione nella forma attiva – l'induzione dell'enzima P-450 può determinare un aumento delle concentrazioni sieriche del composto attivo e della tossicità. I profarmaci utilizzati in medicina veterinaria sono rappresentati da ciclofosfamide, azatioprina, enalapril ed altri. Il fenobarbital è il classico esempio di induttore del citocromo P-450 ed è in grado di incrementare anche il proprio metabolismo fino al punto di richiedere delle modificazioni della posologia dopo diverse settimane di terapia.⁸⁴ Il fenobarbital ha la capacità di aumentare la *clearance* (e quindi diminuire gli effetti farmacologici) di numerosi agenti, quali doxiciclina, cloramfenicolo, teofillina ed antagonisti α -adrenergici (ad es., propranololo). Gli incrementi della *clearance* del farmaco variano enormemente, rendendo difficile l'indicazione di specifiche correzioni del dosaggio.^{85,86} Per prudenza, si può affermare che l'aggiunta (o la sospensione) di qualsiasi farmaco potenzialmente in grado di esercitare un'induzione enzimatica ad un protocollo farmacologico già in atto possa determinare considerevoli variazioni delle concentrazioni di altri agenti somministrati in concomitanza e debba quindi essere effettuata gradualmente e con un appropriato monitoraggio dell'efficacia terapeutica e degli effetti indesiderati.

La cimetidina ed il cloramfenicolo possono inibire gli enzimi del citocromo P-450 e diminuire la *clearance* dei farmaci metabolizzati dagli stessi enzimi a livello epatico. A differenza di quanto accade con i farmaci che esercitano un'induzione enzimatica, l'inibizione degli enzimi epatici si può avere immediatamente dopo la somministrazione. Nell'uomo, la cimetidina è stata associata ad interazioni farmacologiche fatali che hanno coinvolto diazepam e teofillina.⁸⁷⁻⁸⁸ Dal momento che altri antagonisti dei recettori H₂ (ranitidina, famotidina) non inibiscono gli enzimi del citocromo P-450, la cimetidina è da evitare nei pazienti contemporaneamente trattati con qualsiasi altro farmaco che vada incontro a metabolizzazione epatica. Le interazioni farmacologiche clinicamente significative a carico del cloramfenicolo sono meno comuni, ma nell'uomo sono stati descritti gravi episodi nei casi in cui il farmaco è stato associato a ciclosporina o fenobarbital.⁸⁹

Fonti bibliografiche e riferimenti per le interazioni fra farmaci

Foglietto illustrativo

Compagnia farmaceutica/produttore

USP Practitioners' Reporting Network

Telefono: 1-800-487-776

Sito web: www.usp.org

Farmacista/farmacia

Libri

Stockley IH (ed): *Drug Interactions*, London Pharmaceutical Press, 1999

Tatro DS (ed): *Drug Interactions Facts*, St. Louis, Wolters Kluwer Company, 1996

Hansten PD, Horn JR (eds): *Drug Interactions*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.

Le informazioni specifiche relative alle interazioni farmacologiche in medicina veterinaria sono abbastanza limitate; tuttavia, è ragionevole presumere che molte di quelle descritte nei pazienti umani si verifichino anche negli animali. I foglietti illustrativi dei farmaci forniscono alcuni dati relativi al potenziale rischio di interazioni farmacologiche. Nel riquadro soprastante sono riportati altri riferimenti e fonti di informazione.

CONCLUSIONE

È probabile che le gravi interazioni farmacologiche in medicina veterinaria siano relativamente poco comuni. Tuttavia, si possono verificare numerosi fenomeni di questo tipo potenzialmente gravi che coinvolgono diversi farmaci utilizzati di routine nella clinica dei piccoli animali. Alcuni agenti, in particolare quelli con un indice terapeutico ristretto, hanno maggiori probabilità di essere coinvolti in interazioni con esiti indesiderati ed i veterinari devono essere particolarmente attenti nella loro prescrizione. Infine, se si sospetta un'interazione fra farmaci, è necessario segnalarla all'USP Practitioners' Reporting Network (vedi riquadro più sopra).

Bibliografia

- Nies AS, Spielberg SP: Principles of therapeutics, in Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 43-62.
- Brown MC: Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 159(18):2221-2224, 1999.
- Michalets EL, Williams CR: Drug interactions with cisapride: Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 39(1):49-75, 2000.
- DuBuske LM: Second-generation antihistamines: The risk of ventricular arrhythmias. *Clin Ther* 21(2):281-295, 1999.
- Lomaestro BM, Piatek MA: Update on drug interactions with azole antifungal agents. *Ann Pharmacother* 32(9):915-928, 1998.
- Granowitz EV, Tabor KJ, Kirchoff JB: Potentially fatal interaction between azithromycin and disopyramide. *Pacing Clin Electrophysiol* 23(9):1433-1435, 2000.
- Woldtvedt BR, Cahoon CL, Bradley LA, Miller SJ: Possible increased anticoagulation effect of warfarin induced by azithromycin. *Ann Pharmacother* 32(2):269-270, 1998.
- Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR: An adverse interaction between warfarin and 5-fluorouracil: A case report and review of the literature. *Chemotherapy* 45(5):392-395, 1999.
- Gabb GM: Fatal outcome of interaction between warfarin and a non-steroidal anti-inflammatory drug. *Med J Aust* 164(11): 700-701, 1996.
- Mirken B: Danger: Possibly fatal interactions between ritonavir and "ecstasy," some other psychoactive drugs. *AIDS Treat News* 21(265):5, 1997.
- Weise WJ, Possidente CJ: Fatal rhabdomyolysis associated with simvastatin in a renal transplant patient. *Am J Med* 108(4): 351-352, 2000.
- Hales G, Roth N, Smith D: Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther* (1):19, 2000.
- Ferslew KE, Hagardorn AN, Harlan GC, McCormick WF: A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. *J Forensic Sci* 43(5):1082-1085, 1998.
- Halkin H, Katzir I, Kurman I, et al: Preventing drug interactions by on-line prescription screening in community pharmacies and medical practices. *Clin Pharmacol Ther* 69(4):260-265, 2001.
- Boom SP, Meyer I, Wouterse AC, Russel FG: A physiologically based kidney model for the renal clearance of ranitidine and the interaction with cimetidine and probenecid in the dog. *Biopharm Drug Dispos* 19(3):199-208, 1998.
- Bonate PL, Reith K, Weir S: Drug interactions at the renal level. Implications for drug development. *Clin Pharmacokinet* 34(5):375-404, 1998.
- O'Reilly RA: Hazards of anticoagulant treatment: Other drugs, other diseases. *Thromb Diath Haemorrh Suppl* 56:211-217, 1973.
- Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL: Clinically significant drug interactions. *Am Fam Physician* 61(6):1628-1637, 2000.
- Lehto P, Kivisto KT: Effect of sucralate on absorption of norfloxacin and ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 38(2): 248-251, 1994.
- Spivey JM, Cummings DM, Pierson NR: Failure of prostatitis treatment secondary to probable ciprofloxacin-sucralate drug interaction. *Pharmacotherapy* 16(2):31431-31436, 1996.
- Zix JA, Getdes-Fenge HF, Rau M, et al: Pharmacokinetics of sparfloxacin and interaction with cisapride and sucralate. *Antimicrob Agents Chemother* 41(8):1668-1672, 1997.
- Marchbanks CR: Drug-drug interactions with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy* 13(2 Pt 2):23S-28S, 1993.
- Lehto P, Kivisto KT: Different effects of products containing metal ions on the absorption of lomefloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 56(5):477-482, 1994.
- McLellan RA, Drobitch RK, Monshouwer M, Renton KW: Fluoroquinolone antibiotics inhibit cytochrome P-450-mediated microsomal drug metabolism in rat and human. *Drug Metab Dispos* 24(10):1134-1138, 1996.
- Intorre L, Mengozzi G, Maccheroni M, et al: Enrofloxacin-theophylline interaction: Influence of enrofloxacin on theophylline steady-state pharmacokinetics in the beagle dog. *J Vet Pharmacol Ther* 18(5):352-356, 1995.
- McLellan RA, Drobitch RK, McLellan H, et al: Norfloxacin interferes with cyclosporine disposition in pediatric patients undergoing renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 58(3):322-327, 1995.
- Matuschka PR, Vissing RS: Clinafloxacin-theophylline drug interaction. *Ann Pharmacother* 29(4):378-380, 1995.
- Polk RE: Drug-drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. *Am J Med* 87(5A):76S-81S, 1989.
- Boothe DM: Therapeutic drug monitoring, in Boothe DM (ed): *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, pp 60-72.
- von Rosensteil NA, Adam D: Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 13(2):105-122, 1995.
- Amsden GW: Erythromycin, clarithromycin and azithromycin: Are the differences real? *Clin Ther* 18(1):56-72, 1996.
- Nahata M: Drug interactions with azithromycin and the macrolides: An overview. *J Antimicrob Chemother* 37(Suppl C):133-142, 1996.
- Watkins VS, Polk RE, Stotka JL: Drug interactions of macrolides: Emphasis on dirithromycin. *Ann Pharmacother* 31(3):349-356, 1997.
- Wynn RL: Serious erythromycin interactions caused by inhibition of drug metabolism in the liver. *Gen Dent* 44(6):486-490, 1996.
- Katz HI: Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Br J Dermatol* 141 (Suppl 56):26-32, 1999.
- Pierard GE, Arrese JE, Pierard-Franchimont C: Itraconazole. *Expert Opin Pharmacother* 1(2):287-304, 2000.
- Robinson RF, Nahata MC, Olshefski RS: Syncope associated with concurrent amitriptyline and fluconazole therapy. *Ann Pharmacother* 34(12):1406-1409, 2000.

38. Albigres E, Le Louet H, Tillement JP: Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 18(2):83-97, 1998.
39. McAnulty JF, Lensmeyer GL: The effects of ketoconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine A in cats. *Vet Surg* 28(6):448-455, 1998.
40. Lew EA: Review article: Pharmacokinetic concerns in the selection of anti-ulcer therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 13 (Suppl 5):11-16, 1999.
41. Chin TW, Loeb M, Fong IW: Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 39(8):1671-1675, 1995.
42. Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS, Smialek JE: Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *Am J Forensic Med Pathol* 21(4):370-374, 2000.
43. Steuer A, Gumpel JM: Fatal serotonin syndrome caused by moclobemide-clomipramine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 36(1-2):31-32, 1998.
44. Preskorn SH, Baker B: Serotonin syndrome: Case report and review of the literature. *Conn Med* 61(11):717-721, 1997.
45. Kudo K, Imamura T, Jitsufuchi N, et al: Fatality associated with combined fluoxetine-amitriptyline therapy. *JAMA* 277(21):1682, 1997.
46. Francois B, Marquet P, Desachy A, et al: Death attributed to the toxic interaction of triazolam, amitriptyline and other psychotropic drugs. *Forensic Sci Int* 18;86(1-2):35-41, 1997.
47. Cavuto NJ, Woosley RL, Sale M: Serotonin syndrome due to an overdose of moclobemide and clomipramine. A potentially lifethreatening association. *Intensive Care Med* 23(1):122-124, 1997.
49. Rogde S, Hilberg T, Teige B: Fatal combined intoxication with new antidepressants. Human cases and an experimental study of postmortem moclobemide redistribution. *Forensic Sci Int* 15;100(1-2):109-116, 1999.
50. Ferrer-Dufol A, Perez-Arados C, Murillo EC, Marques-Alamo JM: Fatal serotonin syndrome caused by moclobemide-clomipramine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 36(1-2):31-32, 1998.
51. Beasley Jr CM, Masica DN, Heiligenstein JH, et al: Possible monoamine oxidase inhibitor-serotonin uptake inhibitor interaction: Fluoxetine clinical data and preclinical findings. *J Clin Psychopharmacol* 13(5):312-320, 1993.
52. Dawson JK, Earnshaw SM, Graham CS: Dangerous monoamine oxidase inhibitor interactions are still occurring in the 1990s. *J Accid Emerg Med* 12(1):49-51, 1995.
53. Keltner N, Harris CP: Serotonin syndrome: A case of fatal SSRI/MAOI interaction. *Perspect Psychiatr Care* 30(4):26-31, 1994.
54. Goeringer KE, Raymon L, Christian GD, Logan BK: Postmortem forensic toxicology of selective serotonin reuptake inhibitors: A review of pharmacology and report of 168 cases. *J Forensic Sci* 45(3):633-648, 2000.
55. Gillman PK: The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 13(1):100-109, 1999.
56. Gwaltney-Brant SM, Albretsen JC, Khan SA: 5-Hydroxytryptophan toxicosis in dogs: 21 cases (1989-1999). *JAVMA* 216(12):1937-1940, 2000.
57. D'Mello A: Interaction between phenylpropanolamine and monoamine oxidase inhibitors. *J Pharm Pharmacol* 21(9): 577-580, 1969.
58. Lefebvre H, Noblet C, Moore N, Wolf LM: Pseudo-phaeochromocytoma after multiple drug interactions involving the selective monoamine oxidase inhibitor selegiline. *Clin Endocrinol* 42(1):95-99, 1999.
59. Rose LM, Ohlinger MJ, Mauro VF: A hypertensive reaction induced by concurrent use of selegiline and dopamine. *Ann Pharmacother* 34(9):1020-1024, 2000.
60. McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin FM: A possible I-deprenyl induced hypertensive reaction. *J Clin Psychopharmacol* 9(4): 310-311, 1989.
61. Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders, in Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 431-459.
62. Sproule BA, Naranjo CA, Brenner KE, Hassan PC: Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. *Clin Pharmacokinet* 33(6):454-471, 1997.
63. Conus P, Bondolfi G, Eap CB, et al: Pharmacokinetic fluvoxamine-clomipramine interaction with favorable therapeutic consequences in therapy-resistant depressive patient. *Pharmacopsychiatry* 29(3):108-110, 1996.
64. Albers LJ, Reist C, Helmeste D, et al: Paroxetine shifts imipramine metabolism. *Psychiatry Res* 31;59(3):189-196, 1996.
65. Ereshefsky L, Riesenman C, Lam YW: Antidepressant drug interactions and the cytochrome P-450 system. The role of cytochrome P-450 2D6. *Clin Pharmacokinet* 29(Suppl 1):10-19, 1995.
66. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 114(9):735-740, 1991.
67. Neiger R, Gaschen F, Jaggy A: Gastric mucosal lesions in dogs with acute intervertebral disc disease: Characterization and effects of omeprazole or misoprostol. *J Vet Intern Med* 14(1):33-36, 2000.
68. Rohrer CR, Hill RC, Fischer A, et al: Efficacy of misoprostol in prevention of gastric hemorrhage in dogs treated with high doses of methylprednisolone sodium succinate. *Am J Vet Res* 60(8):982-985, 1999.
69. Favre L, Glasson P, Vallotton MB: Reversible acute renal failure from combined triamterene and indomethacin: A study in healthy subjects. *Ann Intern Med* 96(3):317-320, 1982.
70. Thomas MC: Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs—the triple whammy. *Med J Aust* 72(4):184-185, 2000.
71. Frenia ML: Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother* 26(2):234-237, 1992.
72. Thyss A, Milano G, Kubar J, et al: Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet* 1(8475):256-258, 1986.
73. Sudekum M, Poppenga RH, Raju N, Braselton Jr WE: Pennyroyal oil toxicosis in a dog. *JAVMA* 200(6):817-818, 1992.
74. Anderson IB, Mullen WH, Meeker JE, et al: Pennyroyal toxicity: Measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 124(8):726-734, 1996.
75. Kao WF, Hung DZ, Tsai WJ, et al: Podophyllotoxin intoxication: Toxic effect of Bajaolian in herbal therapeutics. *Hum Exp Toxicol* 11(6):480-487, 1992.
76. Haller CA, Benowitz NL: Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 343(25):1833-1838, 2000.
77. Shaw D, Leon C, Kolev S, Murray V: Traditional remedies and food supplements. A 5-year toxicological study (1991-1995). *Drug Saf* 17(5):342-356, 1997.
78. Rogers EA, Gough JE, Brewer KL: Potential herb-drug interactions in an emergency department population. *Acad Emerg Med* 8(5):451, 2001.
79. Windrum P, Hull DR, Morris TC: Herb-drug interactions. *Lancet* 355(9208):1019-1020, 2000.
80. Moore LB, Goodwin B, Jones SA, et al: St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl/Acad Sci USA* 97(13):7500-7502, 2000.
81. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, et al: Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine. *Ann Pharmacother* 34(9):1013-1016, 2000.
82. Parker V, Wong AH, Boon HS, Seeman MV: Adverse reactions to St John's wort. *Can J Psychiatry* 46(1):77-79, 2001.
83. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD: St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): A review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol* 53(5):583-600, 2001.
84. Boothe DM: Drug disposition and extrapolation of dosing regimens, in Boothe DM (ed): *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, pp 18-40.
85. Upton RA: Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part 1). *Clin Pharmacokinet* 20(1):66-80, 1991.
86. Branch RA, Herman RJ: Enzyme induction and beta-adrenergic receptor blocking drugs. *Br J Clin Pharmacol* 17(Suppl 1): 77S-84S, 1984.
87. Anderson JR, Poklis A, Slavin RG: A fatal case of theophylline intoxication. *Arch Intern Med* 143(3):559-560, 1983.
88. Hiss J, Hepler BR, Falkowski AJ, Sunshine 1: Fatal bradycardia after international overdose of cimetidine and diazepam. *Lancet* 2(8305):982, 1982.
89. Bint AJ, Burt I: Adverse antibiotic drug interactions. *Drugs* 20(1):57-68, 1980.