

## Le interazioni farmacologiche pericolose: il ruolo del fegato e le implicazioni cliniche per la Medicina Generale

**Ignazio Grattagliano, Luigi Santoiemma, Gaetano D'Ambrosio**

SIMG Bari e BAT

I disturbi della funzione epatica sono molteplici ed estremamente frequenti, tanto che in Italia si stima ne siano affetti oltre dieci milioni di persone. Di questi non più del 25% è a conoscenza del problema e molti di questi, pur consapevoli della propria condizione, non collaborano a evitare i fattori epatotossici o non si sottopongono alle cure specifiche. In particolare il medico di medicina generale (MMG) ha un ruolo essenziale nella gestione del danno epatico farmaco-correlato in quanto può identificarne tempestivamente i segnali e, soprattutto, è potenzialmente in grado di riconoscere le situazioni a rischio, avendo sotto controllo tutte le terapie a cui il paziente è esposto.

Il coinvolgimento del fegato nelle reazioni tossiche da farmaci è molto più frequente di quanto si immagini; è diretta conseguenza sia della sua posizione anatomica che delle sue funzioni biochimiche. I danni epatici da farmaci vanno da forme lievi fino a manifestazioni distruttive massive, che fortunatamente sono rare, malgrado il largo consumo che si fa di farmaci. L'insufficienza epatica da danno massivo farmaco-indotto è una delle cause più frequenti di trapianto di fegato nel mondo (15-25% dei casi). Nella maggior parte dei casi le manifestazioni cliniche di una sofferenza epatica da farmaci sono in genere assenti o estremamente lievi (dispepsia, senso di bocca amara) in quanto il danno è quasi sempre minimo. Pertanto il riscontro di un'ipertransaminasemia e/o di un rialzo delle gGT è spesso occasionale (in corso di valutazione generale) o qualche volta ricercato in soggetti che assumono in cronico farmaci potenzialmente lesivi (statine, valproato, amiodarone, isoniazide, ecc.) soprattutto nei primi mesi di assunzione. Mentre i danni epatici tossici diretti sono dose-dipendenti, prevedibili e riproducibili sperimentalmente, le forme idiosincrasiche sono imprevedibili e supportate dall'intervento del sistema immunitario. Tranne poche eccezioni, la maggior parte delle forme di epatotossicità da farmaci sono idiosincrasiche. Una buona parte sono altresì determinate da interazione tra diverse molecole farmacologiche. Ciò fa di questo capitolo della medicina un problema tutt'oggi irrisolto e di grande importanza clinica.

In particolare, le interazioni tra farmaci, molte delle quali si realizzano nel fegato, sono una causa frequente di ospedalizzazione,

di intervento del pronto soccorso e, comunque, di consultazione medica. Le manifestazioni più frequenti includono, oltre ad alterazione della funzione epatica, miopatie, nefropatie e squilibri elettrolitici, sanguinamenti gastrointestinali, squilibri pressori o del ritmo cardiaco. La maggior parte delle interazioni farmacologiche può essere evitata con la diligenza prescrittiva e con l'utilizzo corretto di mezzi appropriati in grado di ridurre sia l'incidenza che le manifestazioni cliniche correlate (Tab. I).

### Tabella I

Raccomandazioni per una buona pratica clinica.

- Prima di prescrivere un nuovo farmaco, accertati che il paziente non stia assumendo farmaci da banco, prodotti naturali, vitamine o supplementi (evidenza A)
- Tieni in considerazione gli avvertimenti proposti dal tuo software sulle potenziali interferenze tra farmaci in via di prescrizione (evidenza A)
- Considera aggiustamenti posologici o interruzioni temporanee di trattamenti cronici ogni qualvolta devi prescrivere un farmaco potenzialmente in grado di interagire con altre molecole assunte dal paziente (in caso di assenza di alternative terapeutiche) (evidenza B)

### Il metabolismo dei farmaci

La interazione tra farmaci può essere il risultato di un'interferenza farmacodinamica (2 farmaci che agiscono sullo stesso recettore o sito d'azione) o di cambiamenti farmacocinetici (interferenza con assorbimento, legame con l'albumina sierica, distribuzione, metabolismo, eliminazione). È intuitivo comprendere che le variazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche che avvengono nell'anziano, contribuiscono certamente all'alta prevalenza di interazioni farmacologiche in soggetti di quest'età.

Nel fegato avviene la maggior parte delle trasformazioni metaboliche dei farmaci (citocromo P-450). Questo citocromo è suddiviso in superfamiglie con oltre 100 diversi tipi di enzimi; tuttavia pochi sono i responsabili della maggior parte delle biotrasformazioni.

Questi sistemi enzimatici sono anche soggetti a polimorfismo genetico, rendendo alcuni pazienti particolarmente suscettibili a interazioni farmacologiche.

Anche a livello intestinale le P-glicoproteine (PGP) possono essere sede di interazione tra farmaci, essendo destinate all'assorbimento e trasporto delle molecole farmacologiche attraverso le membrane cellulari. In particolare, il sistema delle PGP agisce come un meccanismo di "efflusso" con il quale una quota del farmaco entrata nell'enterocita viene "pomata" all'esterno. Una interferenza inibitoria di questa funzione può determinare un aumento della biodisponibilità di un altro farmaco su cui questa proteina agisce. È questo il caso, ad esempio, dell'interazione tra inibitori della pompa protonica (IPP) e digossina, con attività inibitoria degli IPP sulle PGP. L'importanza di questo meccanismo di controllo della biodisponibilità di molti farmaci sta crescendo in misura proporzionale alle evidenze che via via si rendono disponibili. Si tratta di una attività ubiquitaria nell'organismo, presente non solo a livello intestinale ma anche a livello di barriera emato-encefalica con importanti implicazioni cliniche quali l'ingresso di farmaci nel cervello. Si ritrova anche a livello renale (aumento della digossinemia per somministrazione di verapamil o chinidina), placentare e di cellule mononucleate ematiche forse coinvolte nei meccanismi di tossicità da metotrexato.

## Danno epatico da farmaci

La scarsa conoscenza dei meccanismi di tossicità rende difficile l'identificazione di potenziale tossicità epatica in fase di sviluppo pre-clinico. Molti farmaci sono sostanze lipofile che vengono trasformate in idrofile nel passaggio attraverso il citocromo P-450 con frequente formazione di metaboliti intermedi che,

prima dell'accoppiamento con acido glucuronico e conseguente aumento della idrofilia, sono composti fortemente polari, a elevata reattività. L'età avanzata, la pre-esistenza di malattie epatiche, l'induzione/inibizione enzimatica, le varianti genetiche, la tensione locale di O<sub>2</sub>, ma soprattutto le caratteristiche intrinseche della molecola stessa, condizionano l'evento dannoso.

La diagnosi di danno epatico da farmaci è spesso di esclusione. Molto importante è il criterio cronologico (intervallo tra assunzione del farmaco e comparsa dell'ipertransaminasemia, rapidità di regressione della stessa con la sospensione del farmaco, ricomparsa dell'ipertransaminasemia in occasione di assunzione accidentale). Utilissimi sono anche i criteri clinici (esclusione di tutte le altre cause di danno epatico, anamnesi positiva per politerapia o assunzione di farmaco noto per epatotossicità). I challenge test sono a volte necessari per valutare il reale coinvolgimento di un farmaco difficilmente sostituibile. Alcuni score (Maria e Victorino) e alcune tabelle sulle reazioni avverse (Tab. II) possono aiutare a decifrare il sospetto.

## Esempi di farmaci in grado di determinare epatotossicità

### Paracetamolo

È il classico esempio di danno epatico tossico diretto. A dosi terapeutiche il farmaco è generalmente innocuo, ma ad alte dosi rappresenta una causa molto frequente di insufficienza epatica e trapianto di fegato. Il paracetamolo è metabolizzato dal citocromo 2E1-2A1 e il metabolita reattivo NAPQI determina necrosi epatica dopo aver interagito con le funzioni mitocondriali e aver depleto la cellula di glutatione. Gli induttori del citocromo o la malnutrizione

**Tabella II**

Algoritmo di Naranjo.

		Si	No	Non so
1.	Ci sono rapporti precedenti <u>conclusivi</u> su questa reazione?	+1	0	0
2.	L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
3.	La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?	+1	0	0
4.	La reazione è ricomparsa alla risomministrazione del farmaco?	+2	-1	0
5.	Ci sono cause alternative?	-1	+2	0
6.	La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di un placebo?	-1	+1	0
7.	Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?	+1	0	0
8.	La gravità della reazione era dose-dipendente?	+1	0	0
9.	Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo a un farmaco uguale o simile?	+1	0	0
10.	L'evento avverso era stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0

Interpretazione: ≤ 0: dubbia; 1-4: possibile; 5-8: probabile; ≥ 9: certa.

che impoverisce le riserve di glutazione, amplificano facilmente il danno. Tra gli induttori enzimatici – farmaci in grado di aumentare l'espressione e quindi l'attività metabolica del sistema CYP450 – vale la pena di ricordare la carbamazepina, il fenobarbital e farmaci antiretrovirali. Specie il primo, la carbamazepina, è di uso piuttosto frequente e i pazienti che la utilizzano devono ricevere dosi prudenti di paracetamolo. La tempestiva somministrazione di glutazione o del suo precursore N-acetilcisteina ad alte dosi può limitare i danni.

### **Valproato**

Anche in questo caso, la epatotossicità sembrerebbe essere un evento dose-dipendente. Inoltre il farmaco determinerebbe aumento di peso, insulino-resistenza, steatosi epatica e alterazione della funzione mitocondriale.

### **ASA**

L'aspirina è idrolizzata ad acido salicilico che è poi trasformato ulteriormente nei mitocondri. Il metabolita finale inibisce la beta ossidazione degli acidi grassi a catena lunga e risulta in una incapacità dei mitocondri di decarbossilare gli aminoacidi ramificati. Infezioni virali intercorrenti possono aggravare l'effetto negativo dell'ASA sulla funzione mitocondriale. Questa disfunzione determina l'insorgenza di una steatosi epatica microvescicolare, nota come sindrome di Reye, associata anche a turbe neurologiche. L'età infantile è particolarmente esposta a questa patologia che può essere scatenata, oltre che da ASA, anche dalla somministrazione di altri FANS durante episodi virali febbrili.

### **Isoniazide**

Il principale metabolita di questo farmaco antitubercolare è il responsabile della sua epatotossicità. Gli enzimi metabolizzanti il farmaco sono soggetti a variabilità genetica e ad alterazioni ambientali: gli acetilatori lenti e il polimorfismo del CYP 2E1/2 A1 sono fattori di rischio per l'epatotossicità da isoniazide. La somministrazione contemporanea di rifampicina, un induttore del citocromo, aumenta significativamente il rischio di danno epatico.

### **Amiodarone**

È un antiaritmico che si accumula nei mitocondri e determina tossicità riducendo la capacità respiratoria e la beta ossidazione dei grassi. Simile tossicità è anche data dal benzarone, un farmaco vasoattivo e dal nefazodone, un noto antidepressivo.

### **Inibitori delle proteasi di HIV-1 (ritonavir, saquinavir)**

Sono componenti essenziali della terapia antiretrovirale. Presentano però mitocondriotossicità e forse è anche legata a predisposizione genetica HLA correlata.

### **Estratti vegetali**

Diversi casi idiosincrasici di epatotossicità sono stati descritti in pazienti che assumevano prodotti naturali contenenti kava kava. Meccanismi da ipersensibilità sono stati identificati.

## **Fattori di rischio**

### **Politerapie ed età**

Maggiore è il numero di farmaci assunti dal paziente, più alta sarà la probabilità di una interazione farmacologica clinicamente rilevante. Statisticamente, il 13% dei pazienti che assumono insieme 2 farmaci diversi sviluppano una interazione farmacologica. L'incidenza raggiunge il 40% quando i farmaci assunti sono 5 e supera l'80% in caso di assunzione di 7 o più molecole diverse. L'età rappresenta, inoltre, un fattore di rischio indipendente per gli eventi avversi da farmaci (ADR). Si stima che le ADR possano arrivare a essere la quarta causa di morte in soggetti ultrasessantacinquenni ospedalizzati (Lazarou, 1999). Infatti, sia la farmacocinetica che la farmacodinamica di molte sostanze farmacologicamente attive variano in base all'età: i soggetti anziani presentano un rallentato tempo di transito intestinale, ridotto assorbimento intestinale, ridotta capacità metabolica epatica, ma anche ridotta funzione mitocondriale e capacità di escrezione renale, nonché differente distribuzione del grasso corporeo e della volemia. Sebbene esista una grande variabilità di attività biologiche da un individuo a un altro, l'invecchiamento si associa inevitabilmente a una progressiva alterazione della capacità di regolazione della maggior parte dei meccanismi omeostatici e a un'alterata risposta alla stimolazione recettoriale. Queste considerazioni sono alla base dell'alto rischio di interazione farmacologica nei pazienti anziani. A dire il vero anche l'età infantile rappresenta un fattore di rischio per queste problematiche, ma stavolta per motivi di immaturità dei sistemi metabolici enzimatici.

Altri fattori di rischio sono rappresentati dalla presenza di infezioni in atto, disordini endocrini o metabolici, ma anche dall'uso di farmaci con uno stretto range terapeutico.

Le donne, a causa di una più lenta capacità metabolizzante e di interferenze ormonali, rappresentano i soggetti più spesso coinvolti in manifestazioni da interferenza farmacologica. Inoltre sono elettivamente esposte a trattamenti genere-correlati (anticoncezionali estrogenici, terapia ormonale sostitutiva) che possono determinare alterazioni farmacocinetiche di altri farmaci assunti contemporaneamente o essere essi stessi alterati nella loro attività da altri farmaci (ad es. aumento della probabilità di gravidanze indesiderate per interazione tra estrogenici e carbamazepina). La predisposizione genetica riveste infine un ruolo molto importante e grande attenzione si sta riversando negli ultimi anni su questi specifici aspetti del metabolismo dei farmaci.

### **Coordinamento delle cure (il ruolo del MMG)**

Un importantissimo fattore di rischio è rappresentato dall'intervento di più prescrittori. Ad esempio, una donna può teoricamente ricevere più prescrizioni da parte di endocrinologo, ginecologo, medico di famiglia. Può ritirare i farmaci contemporaneamente dalla farmacia, da supermercati, o acquistarli via internet. Fondamentalmente, maggiore è il numero di operatori sanitari consultati, più alto è il rischio di ricevere multiprescrizioni e quindi

di essere esposto a reazioni di interferenza farmacologica. Per minimizzare questo rischio bisognerebbe incoraggiare il paziente a rifornirsi sempre e solo dalla stessa farmacia e, allo stesso tempo, per i medici, di raccogliere un'anamnesi farmacologica attenta quando si prescrive un nuovo farmaco. Mai dimenticare che spesso i pazienti non menzionano farmaci di "medicina alternativa" in quanto non reputano tali prodotti come veri farmaci. In caso di dubbio, è persino meglio astenersi da una prescrizione.

## Accorgimenti per ridurre il rischio

### Software

Molti software sono in grado di segnalare potenziali interazioni farmacologiche, tuttavia nessuno è in grado di allertare su tutte le possibili interazioni. Il problema più pressante, in questi casi, è che la maggior parte dei software non distinguono tra interazioni clinicamente importanti e non importanti; questo induce spesso il prescrittore a soprassedere alle avvertenze con il rischio di non considerare importanti "alert". La maggior parte dei software, tra l'altro, è in grado di segnalare le interazioni tra 2 farmaci ma raramente funziona in caso di multiterapia. Inoltre, molte delle possibili interazioni tra farmaci non sono note, pertanto l'assenza di segnalazione di interferenza non ne esclude il rischio.

### Prescrizioni

Poiché non è possibile evitare di prescrivere un nuovo farmaco in un paziente che ne assume già altri, limitare al minimo i nuovi a quelli realmente essenziali, è un sistema in grado di minimizzare il rischio di interazione. Utile sarà prescrivere, ad esempio, un'unica molecola in grado di avere più effetti farmacologici (ad es. antiipertensivo e ipouricemizzante: losartan anziché antiipertensivo più allopurinolo).

### Variazione di dosaggio

Molti farmaci possono causare reazioni di interferenza poiché presentano effetti sulla velocità di transito intestinale o sull'assorbimento intestinale stesso. In questi casi, è consigliabile invitare il paziente ad assumere i farmaci a intervalli di almeno 2 ore (anche di più in caso di metalli come il ferro che, persistendo in tracce nello stomaco anche per 5-6 ore, può essere chelato da farmaci come i chinolonici che diventano così insolubili e non assorbibili). Altra opzione è quella di interrompere la somministrazione di un farmaco per il periodo breve di assunzione di un'altra molecola con cui potrebbe potenzialmente interagire.

### Scelta del farmaco

Alcune classi di farmaci non possono essere assunte contemporaneamente (nitroderivati e inibitori della 5-fosfodiesterasi per il rischio di grave ipotensione). Ci sono anche classi di farmaci con basso potenziale di interazione (ACE inibitori, sartani, beta-bloccanti, tiazidici). Tuttavia, esistono differenze per capacità di interazione tra i diversi farmaci di una stessa classe. In questi

casi, è sempre utile cambiare la prescrizione verso un farmaco scevro da rischi (ad es. in un paziente che assume carbamazepina è meglio prescrivere azitromicina che eritromicina se richiede un macrolide, questo perché l'azitromicina non è un inibitore del CYP3A4 e quindi non interferisce con il metabolismo epatico della carbamazepina).

## Interazioni di particolare rischio

La somministrazione di numerosi farmaci che presentano un elevato rischio di reazioni avverse, richiede un'attenzione particolare e un attento monitoraggio. Tra le tante combinazioni farmacologiche in grado di determinare interazioni clinicamente significative, occorre tenere sempre a mente le seguenti:

### Warfarin

Il metabolismo del warfarin e il suo effetto sulla coagulazione può subire cambiamenti importanti se è somministrato insieme a farmaci ad alta affinità per le PGP o per il metabolismo microsomiale. Poiché il warfarin ha uno stretto range terapeutico, è facile intuire che molti farmaci dovranno essere evitati in pazienti in terapia con warfarin (Tab. III). Infatti, molte ospedalizzazioni in questi pazienti avvengono per effetti collaterali dovuti a interazioni soprattutto con FANS e con macrolidi.

### Clopidogrel e IPP

Recenti segnalazioni hanno evidenziato come la somministrazione contemporanea di clopidogrel con IPP sia stata associata ad un aumento significativo di re-infarti. Questo sarebbe legato al fatto che il clopidogrel è trasformato in forma attiva a livello del citocromo 2C19, enzima inibito da alcuni IPP, e quindi determinante un ridotto effetto antiaggregante. Tuttavia, una recente metanalisi avrebbe individuato un rischio significativo di interazione tra omeprazolo ed esomeprazolo e clopidogrel, pertanto il concomitante uso di questi con altri PPI sarebbe scevro da rischi.

### Contraccettivi orali

I barbiturici e molti macrolidi possono interferire con il metabolismo dei contraccettivi orali, riducendone gli effetti. Le donne devono essere avvisate ed eventualmente invogliate a cambiare mezzo contraccettivo.

### Simvastatina

La simvastatina è metabolizzata a livello del citocromo 3A4. I barbiturici che inducono tale attività enzimatica, riducono fortemente l'efficacia della statina. Alcuni antiaritmici, e l'amiodarone in particolare, riducono invece il metabolismo della simvastatina aumentando il rischio di miopatia. Infatti la FDA raccomanda di non superare i 20 mg di simvastatina quando somministrata insieme ad amiodarone per rischio di rhabdomiolisi. Controindicati durante l'assunzione di simvastatina e lovastatina sono anche far-

**Tabella III**

Fattori di rischio per interazioni farmacologiche.

Condizione acute (disidratazione, infezioni, alcolismo)	→	Aumentato rischio di innalzamento livelli plasmatici di farmaco, aumento del catabolismo, inibizione del metabolismo epatico
Età (anziani e bambini)	→	Ridotta capacità metabolica (accumulo di farmaci)
Ridotta funzione epatica e renale	→	Riduzione clearance/eliminazione del farmaco, accumulo del farmaco/metabolici
Range terapeutico stretto	→	Aumentato rischio di effetti collaterali dose-dipendenti
Sesso (femminile)	→	Ridotta capacità metabolica, interferenza con ormoni sessuali
Alterazioni metaboliche/endocrine (steatosi epatica, obesità, ipotiroidismo)	→	Alterato metabolismo epatico, aumento volume di distribuzione, aumentato rischio di accumulo di sostanze idrofobiche
Politerapie	→	Aumentato rischio di interferenze farmacodinamiche o metaboliche
Farmacogenetica	→	Alterata capacità metabolizzante (accumulo di farmaci o metabolici)

maci di larga prescrizione come i macrolidi a 14 atomi di carbonio (eritromicina, claritromicina, ecc.) e azolici come itraconazolo e ketoconazolo. Durante l'assunzione di itraconazolo i tassi plasmatici di lovastatina possono aumentare fino al 2000%, ovvero in quei giorni di co-somministrazione è come se il paziente assume 20 compresse al giorno di lovastatina.

## Repaglinide

La repaglinide è una sulfanilurea diffusamente utilizzata per il trattamento del diabete mellito tipo 2 ed è metabolizzata dal citocromo 3A4. La somministrazione contemporanea di diltiazem, che ne inibisce il metabolismo, può risultare causa di grave ipoglicemia.

## Conclusioni

Rivedere il meccanismo d'azione e il metabolismo di un nuovo farmaco prescritto a un paziente già in trattamento con altri farmaci, è il miglior sistema per allertare il medico di fronte a una potenziale interazione farmacologica, invogliandolo verso un cambio di farmaco o un aggiustamento posologico. Tuttavia, quando una reazione avversa si verifica nonostante l'attenzione prescrittiva, è importante segnalare l'evento avverso affinché l'attenzione al problema venga rivolta da parte della comunità scientifica e medica. Prescrivere pochi farmaci e chiedersi se l'ultimo farmaco che si sta prescrivendo è veramente indispensabile rimane il metodo più sicuro per ridurre il rischio di ADR e interazioni.

## Bibliografia di riferimento

Aparasu R, Baer R, Aparasu A. *Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings*. Res Social Adm Pharm 2007;3:426-37.

Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo CV, et al. *Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: Certainties and doubts*. World J Gastroenterol 2009;15:4865-76.

Grattagliano I, Portincasa P, D'Ambrosio G, et al. *Avoiding drug interactions: Here's help*. J Fam Pract 2010;59:322-29.

Institute for Safe Medication Practices. *ISMP medication safety alert!* <http://www.ismp.org/Newsletters/consumer/alerts/BrownBag.asp>. Accessed May 5, 2010.

Johnson TN, Thomson M. *Intestinal metabolism and transport of drugs in children: the effects of age and disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:3-10.

Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. *A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel*. CMAJ 2009;180:713-8.

Lapane KL, Waring ME, Schneider KL, et al. *A mixed method study of the merits of e-prescribing drug alerts in primary care*. J Gen Intern Med 2008;23:442-6.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA 1998;279:1200-5.

O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. *Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomized trials*. Lancet 2009;374:989-97.

Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. *Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity*. Curr Med Chem 2009;16:3041-53.

Snaith A, Pugh L, Simpson CR, et al. *The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care*. Am J Cardiovasc Drugs 2008;8:207-12.

Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJ, et al. *Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance*. Drugs Aging 2008;25:343-55.