

# Reazioni avverse a farmaci: meccanismi patogenetici

Achille Patrizio Caputi

*Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina  
e Farmacologia, Università di Messina*

*Roma, 31 gennaio 2011*

# ADR su base

**FARMACODINAMICA**  
**FARMACOCINETICA**

**FARMACODINAMICA:** lo studio del meccanismo d'azione di un farmaco compresi i, ma non limitati ai, processi di binding recettoriale e di trasduzione del segnale

**FARMACOCINETICA:** lo studio dei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione di un farmaco e dei suoi metaboliti dall'organismo

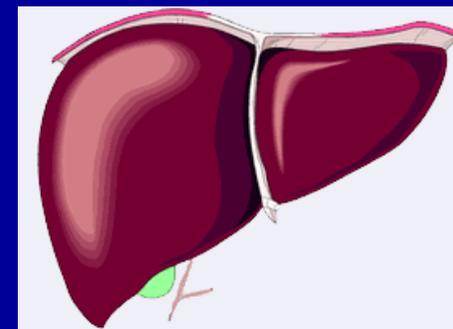
## ADR da alterazioni del profilo farmacodinamico

- Condizioni patologiche
- Interazioni con cibo e farmaci
- Formazione di anticorpi (farmacoallergia)
- Condizioni genetiche

# ADR Farmacodinamica/patologie

## Fegato: Epatopatie

Ridotta sintesi di proteine della coagulazione: **warfarina**.

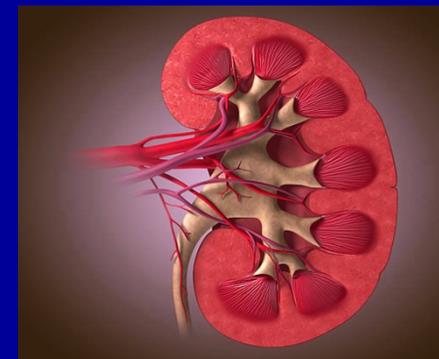


## Bilancio idroelettrolitico

Ipocalcemia: **d-tubocurarina**

## Rene

Ridotto numero di nefroni con aumentata sintesi compensatoria di PGs: **FANS**



## Interazioni/alimenti: ADR Farmacodinamiche esempi

Farmaci	Cibi	Conseguenze
<b>ACE-inibitori</b>	Alimenti ricchi di potassio (es. banane, arance, etc.)	Iperkaliemia
<b>Chinoloni</b>	Coca-cola, caffè e cioccolato	Eccitazione e nervosismo
<b>I-MAO</b>	Alimenti che contengono tiramina (es. formaggio, salsa di soia)	Pericoloso aumento pressorio
<b>Paracetamolo ibuprofene</b>	Alcool	Rischio di danno epatico o di emorragia gastrica

ADR da alterazioni del profilo  
farmacodinamico

Interazioni tra farmaci

Signor Giovanni DP, di 44 anni. In Ospedale  
dal 7 al 13/10/2000

- Cardiopatia ischemica con pregresso IMA.  
Miocardiopatia dilatativa. Portatore di tubo  
valvolato aortico e di by pass aortocoronarico.  
Arteriopatia obliterante periferica.  
Epatopatia cronica HCV correlata.

Trattamento con dicumarolo.

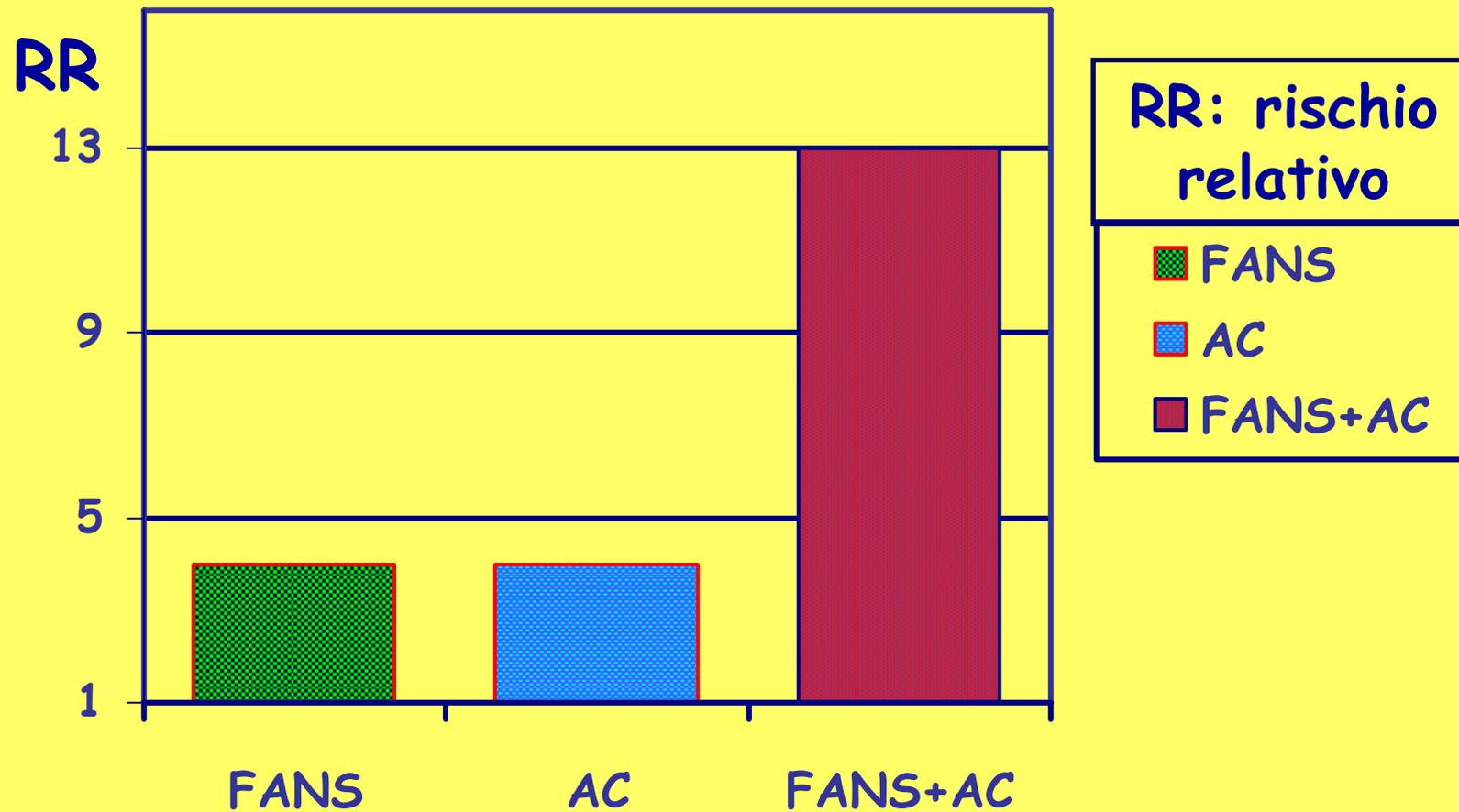
Recente uso di FANS.

- Nelle ultime ore melena liquida; episodio di  
perdita di coscienza di circa 10 minuti.

Signor Giovanni DP, di 44 anni. In  
Ospedale dal 7 al 13/10/2000

- In Ospedale sensorio lucido, condizioni emodinamiche stabili.
- Hb 7.7 g%, INR 2.8. All'endoscopia: due ulcere del bulbo duodenale, di cui una con vaso visibile e coagulo fresco
- sclerosi con aetoxysclerol. Ricerca dell'Hp positiva. Dopo trattamento con omeprazolo non più episodi di sanguinamento.
- Emorragia digestiva da ulcera duodenale Hp+, da interazione tra anticoagulante e FANS

# FANS e anticoagulanti cumarinici (AC): emorragie da ulcera peptica



Da: Shorr RI & al. Arch Intern Med 1993; 153: 1665-70

## Interazioni farmacodinamiche: FANS e corticosteroidi

- I FANS aumentano di 4 volte il rischio di ulcera peptica emorragica nei pazienti > 65 anni.
- I corticosteroidi aumentano di 1.1 volte tale rischio.
- I pazienti che ricevono sia FANS che corticosteroidi hanno un rischio 15 volte superiore di sviluppare una ulcera peptica emorragica rispetto a chi non fa uso di questi farmaci.

Griffin MR et al. *Ann Intern Med* 1991; 114: 257-263

Piper JM et al. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735-740

Shorr RI & al. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1665-70

Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenetic mechanisms

Type	Mechanisms	Examples
Hapten-induced antibody	Drug forms covalent linkage to membrane glycoprotein and acts as a hapten to induce a drug-dependent antibody response.	Penicillin and penicillin derivatives
Drug-dependent antibody	Drug binds to membrane glycoprotein and forms a compound epitope or induces a conformational change elsewhere in the molecule for which the antibody is specific. The immunogen can be a drug metabolite.	Quinidine, quinine, NSAIDs, various antibiotics, sedatives, anticonvulsants, many others
GP IIb/IIIa inhibitors (ligand mimetic)	Drug reacts with the RGD recognition sequence on GP IIb/IIIa and induces a conformational change elsewhere in the integrin complex that is recognized by antibody.	Tirofiban, eptifibatide, roxifiban, others
Drug-specific antibody	Drug (chimeric Fab fragment) induces antibodies specific for murine sequences that control specificity for GP IIb/IIIa.	Abciximab
Drug-induced autoantibody	Drug perturbs the immune response so that drug-independent antibodies specific for a cell membrane glycoprotein are produced.	Gold salts, procainamide
Immune complex	Drug forms an immunogenic complex with PF4; antibody binds and forms an immune complex; the immune complex activates platelets by way of Fc receptors.	Heparin

## ADR Farmacodinamica/genetica

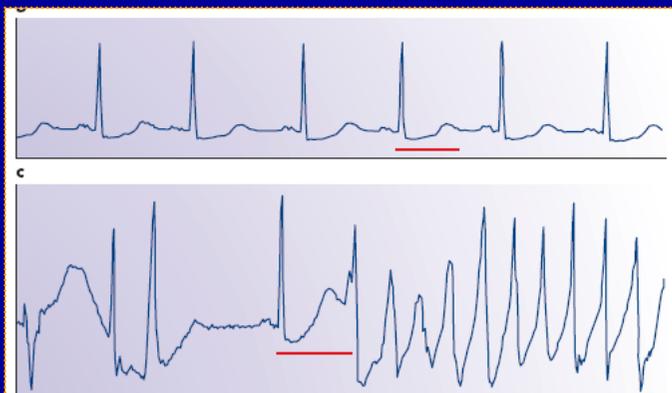
Mechanism underlying SADR:  
variation in drug action due to changes in drug target genes.

### Gene-linked ADR: historical examples

- glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) polymorphisms with haemolytic anaemia: severe haemolytic anaemia after the ingestion of certain anti-malarial drugs or sulphonamides
- cholinesterase deficiency: severe and prolonged muscle relaxation with suxamethonium
- thiopurine-S-methyltransferase-deficient paediatric patients: haematologic toxicities with the antineoplastic 6-mercaptopurine.

(Wilke RA et al., Nature Reviews Drug Disc 2007; 6: 904-15)

## Associations between polymorphisms and drug-induced torsades de pointes



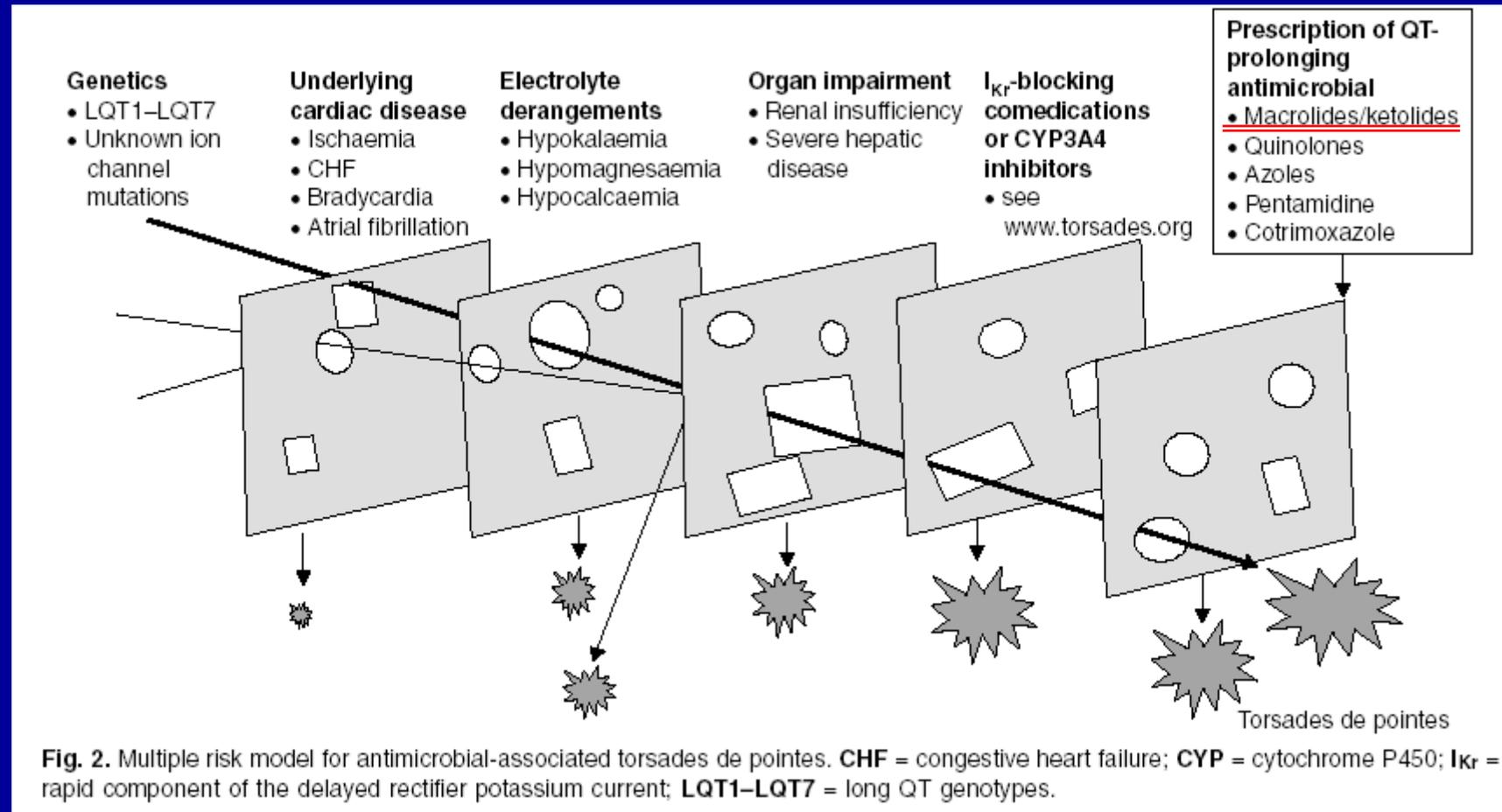
All drugs that cause torsades de pointes block IKr/human ether-a-go-go-related (HERG) channels, supporting a link between the familial and drug-associated forms of the syndrome (*BJCP 2006; 61: 464-9*).

Drug	Drug category	Gene(s)	Cases/controls	Refs
Sibutramine	Serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitor	KCNQ1	1	144
Terfenadine	H <sub>1</sub> -receptor antagonist	HERG	1	145
Multiple, including sotalol and quinidine	Anti-arrhythmics and non-anti-arrhythmics	KCNQ1 HERG SCN5A KCNQ1	92/67	114
Cisapride Bactrim	Parasympathomimetic para-aminobenzoic acid inhibitor	HERG SCN5A	32/32	146
Sotalol Amiodarone Contrast-media containing iodide	β-adrenergic antagonist Vaughan-Williams class III anti-arrhythmic Contrast agent	KCNH2	9/16	147

# QT Prolongation with Antimicrobial Agents

## Understanding the Significance

Owens RC Jr., Drugs 2004; 64: 1091-124



# Morte Cardiaca Improvvisa da eritromicina

Il tasso di incidenza di morte cardiaca improvvisa è **2 volte** (1.08-3.75) più elevato fra i pazienti correntemente trattati con eritromicina vs pazienti non esposti ad antibiotici.

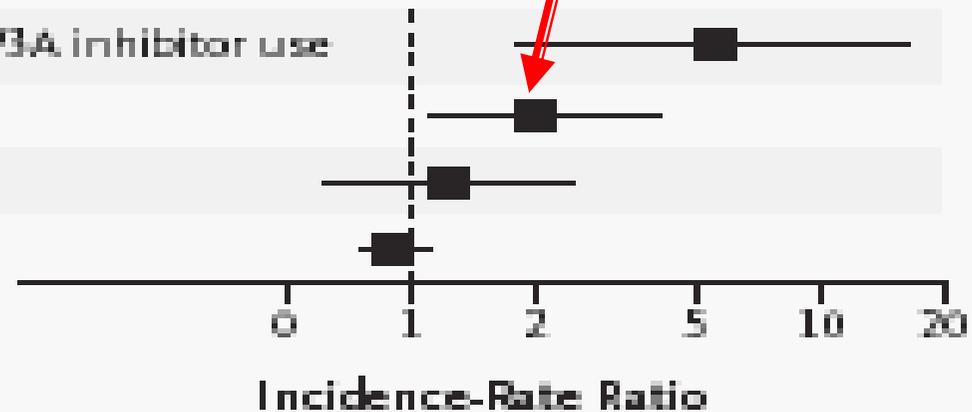
## Study Group

Concurrent erythromycin and CYP3A inhibitor use

Erythromycin use

Amoxicillin use

CYP3A inhibitor use alone



*Ray WA et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. NEJM 2004; 351: 1089-96.*

## Morte Cardiaca Improvvisa da eritromicina

Il tasso di incidenza di morte cardiaca improvvisa è 5.35 volte (1.71-16.64) più elevato fra i pazienti contemporaneamente esposti ad inibitori del CYP3A4

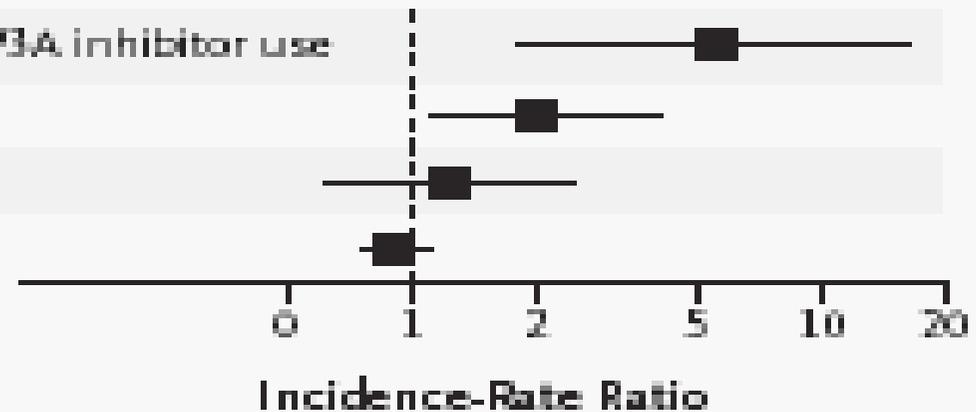
### Study Group

Concurrent erythromycin and CYP3A inhibitor use

Erythromycin use

Amoxicillin use

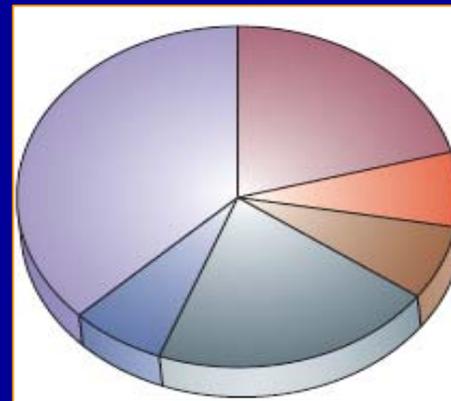
CYP3A inhibitor use alone



•Ray WA et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *NEJM* 2004;351: 1089-96.

# ADRs and gene

ADR associated with 28 drugs withdrawn from US market (1976-2005)



■	Hepatotoxicity (21%; 6)
■	Nephrotoxicity (7%; 2)
■	Cardiotoxicity (7%; 2)
■	Torsades (21%; 6)
■	Rhabdomyolysis (7%; 2)
■	Other (37%; 10)

it is unclear what makes some individuals susceptible to liver toxicity, but data support a substantial genetic contribution

## Reports of genetic associations with drug-induced liver injury

Drug	Gene(s)	Drug class	Form of toxicity	Cases/ controls	Refs
Ximelagatran	DRB1*07 DQA1*02	Oral thrombin inhibitor	Elevation in transaminase	74/130	134
Tolcapone	UGT1A16	Catechol-O-methyltransferase inhibitor	Asymptomatic liver transaminase elevation	135/274	135
Diclofenac	UGT2B7 CYP2C8 ABCC2	NSAID	Range from acute liver failure to non-specific symptoms with transaminase elevation	24/48	136
Tranilast <sup>†</sup>	UGT1A1	TGF- $\alpha$ antagonist	Unconjugated hyper-bilirubinaemia	127 /909	137
Isoniazid	CYP2E1 NAT2	Antibiotic	Elevation in serum transaminases	49/269	138
Isoniazid	GSTM1 NAT2	Antibiotic	Icteric hepatitis (serum bilirubin > 3.0 mg/dL)	37/33	139
Isoniazid Rifampin Ethambutol Pyrazinamide Streptomycin	DRB1*03 DQA1*0102 DQB1*0201	Antibiotic	Elevation in serum bilirubin or transaminases	22/134	140
Amoxicillin/ clavulanic acid	DRB1*1501DRB5* 0101DQA1*01 02D QB1*0602	Antibiotic/ penicillin analogue	Jaundice and elevation in serum bilirubin	22/134	141
Tacrine	GSTT1 GSTM1	Parasympathomimetic	Elevation in serum transaminases	52/89	142
Troglitazone	GSTT1 GSTM1	Thiazolidinedione	Elevation in serum transaminases	25/85	143

<sup>†</sup>This study examined the effect of tranilast on evoked Gilbert's syndrome, not hepatotoxicity. NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; TGF- $\alpha$ , transforming growth factor  $\alpha$ .

# ADR da alterazioni del profilo farmacocinetico

- Condizioni patologiche
- Alterazioni farmacogenetiche
- Interazioni
- Fattori ambientali

# Fattori da considerare nel valutare il significato clinico di una interazione di tipo metabolico

Fattori  
dipendenti dal  
farmaco



## Indice terapeutico del substrato

Ruolo dell'enzima inibito o indotto nel metabolismo complessivo del farmaco

Presenza di metaboliti attivi

Potenza e concentrazione dell'inibitore o induttore a livello enzimatico

Fattori  
dipendenti dal  
paziente



## Attività enzimatica individuale

Grado di rischio di effetti indesiderati (ad es. popolazione anziana)

Fattori  
epidemiologici



Probabilità di uso concomitante

# ADR farmacocinetiche/patologie

Fegato: Una patologia epatica si può associare ad un'alterata eliminazione, soprattutto in caso di compromissione del parenchima epatico, farmaco con un **basso indice terapeutico** o soggetto ad esteso **metabolismo di primo passaggio epatico**.

Rene: In presenza di un'insufficienza renale le molecole farmacologiche ed i loro metaboliti tendono ad **accumularsi** con conseguente tossicità.

Cuore: L'insufficienza cardiaca, specie se congestizia, può modificare la cinetica dei farmaci attraverso **l'alterazione dell'assorbimento** per edema della mucosa intestinale o **l'inefficiente metabolismo** epatico per scarsa circolazione splancnica.

Tiroide: Ipertiroidismo ed ipotiroidismo **umentano e diminuiscono**, rispettivamente **il metabolismo epatico** di (es.) propranololo, statine, tolbutamide, metimazolo, ecc

# Citocromo P450

- ✓ Presente nel fegato, ma anche in tessuti extraepatici
- ✓ Costituito da una serie di isoenzimi (CYP) che mediano le reazioni ossidative di fase 1 di sostanze endogene, farmaci e xenobiotici
- ✓ Principali isoenzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4
- ✓ Isoenzimi soggetti a polimorfismo genetico: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6
- ✓ L'attività degli isoenzimi è soggetta ad inibizione ed induzione

## DRUGS METABOLIZED BY KNOWN P450's 2000 Georgetown University Medical Center

1A2	2C19	2C9	2D6	2E1	3A
Clozapine Cyclobenzaprine Fluvoxamine Haloperidol Imipramine Mexiletine Olanzapine Pentazocine Propranolol Tacrine Theophylline	Amitriptyline Citalopram Clomipramine Diazepam Imipramine Lansoprazole Nelfinavir Omeprazole Phenytoin	Celecoxib Diclofenac Flurbiprofen Ibuprofen Losartan Naproxen Phenytoin Piroxicam Torsemide Tolbutamide Warfarin	Amitriptyline Clomipramine Codeine Desipramine Dextromethorphan Imipramine Metoprolol Nortriptyline Oxycodone Paroxetine Propranolol Risperidone Thioridazine Timolol Venlafaxine	Acetaminophen Chlorzoxazone Dapsone Ethanol Enflurane Halothane Isoflurane	Alprazolam Astemizole Buspirone Calcium Channel Blockers Carbamazepine Cisapride Cyclosporine HIV Protease Inhibitors Lovastatin NOT pravastatin Simvastatin Midazolam Pimozide Tacrolimus Triazolam
<b>INHIBITORS</b>					
Cimetidine Ciprofloxacin Erythromycin Fluvoxamine Ofloxacin	Cimetidine Felbamate Fluoxetine Fluvoxamine Ketoconazole Lansoprazole Omeprazole Paroxetine Ticlopidine	Amiodarone Fluconazole Fluoxetine Fluvastatin Metronidazole Paroxetine Zafirlukast	Amiodarone Fluoxetine Haloperidol Indinavir Paroxetine Quinidine Sertraline Terbinafine Ticlopidine	Disulfiram	Amiodarone Cimetidine Grapefruit Juice HIV Protease Inhibitors Itraconazole Ketoconazole Macrolide Antibiotics (NOT Azithromycin) Nefazadone
<b>INDUCERS</b>					
Carbamazepine Rifampin Tobacco	Carbamazepine Norethindrone Rifampin	Phenobarbital Rifampin Secobarbital		Chronic Ethanol Isoniazid Tobacco	Carbamazepine Rifabutin Rifampin Ritonavir St. John's Wort
	Absent in 15-30 % of Asians	Absent in ~ 1% of Caucasians	Absent in 7 % of Caucasians		

## Genetic variation associated with statin-induced myotoxicity

Drug	Gene(s)	Form of toxicity	Cases/ controls	Refs
Cerivastatin	CYP2C8 OATP2 OATP1B1 (SLCO1B1)	Rhabdomyolysis	1	66
Pravastatin	OATPC OATP1B3 (SLCO1B3)	Myopathy	1	67
Simvastatin	ABCB1 (MDR1)	Myalgia	15/99	68
Atorvastatin	CYP3A5	Myalgia	69/68	39
Multiple statins, including cerivastatin	CPT 2 AMPD PYGM	Myopathy	136/116	69
Multiple statins, including rosuvastatin and atorvastatin	COQ2	Myopathy	133/158	70

## Genetic variation associated pharmacokinetic ADRs

### **Warfarin:** Gene *CYP2C9*; *VKORC1*.

*CYP2C9* gene product is involved in the metabolism of warfarin

*VKORC1* gene product helps regulate the ability of warfarin to prevent blood from clotting.

Pts with *CYP2C9*\*2 and *CYP2C9*\*3 genetic variations are at an increased risk of bleeding with warfarin therapy.

### **Irinotecan:** Gene *UGT1A1*.

Patients with reduced *UGT1A1* activity, and those who are homozygous for the *UGT1A1*\*28 allele, are at increased risk of neutropenia following initiation of irinotecan treatment. A reduced initial dose should be considered for patients who are homozygous for the *UGT1A1*\*28 allele.

### **6-Mercaptopurine:** Thiopurine *S*-methyltransferase (TPMT) gene.

Homozygous (two non-functional alleles) pts are unusually sensitive to myelosuppressive effects and prone to developing rapid bone-marrow suppression. Dose reductions required for homozygous pts to avoid the development of life-threatening bone marrow suppression.

### **Azathioprine:** Thiopurine *S*-methyltransferase (TPMT) gene.

*TPMT*\*2, *TPMT*\*3A and *TPMT*\*3C are the most common non-functional alleles associated with reduced levels of TPMT activity. Homozygous pts have low or absent TPMT activity and those heterozygous (one non-functional allele) have intermediate activity. Early drug discontinuation in these patients is advisable.

## Genetic variation associated pharmacokinetic ADRs

### Acetilazione (Acetilatori lenti o rapidi)

Farmaci interessati: isoniazide, idralazina, procainamide ecc.

Gli acetilatori lenti hanno un'augmentata risposta al trattamento, ma anche un maggiore rischio di tossicità, quindi è necessario somministrare dosaggi più bassi.

### Pseudocolinesterasi

Farmaci interessati : succinilcolina:

In alcuni individui la pseudocolinesterasi è alterata e non è in grado di metabolizzare così rapidamente la succinilcolina che persiste a livello ematico mantenendo il blocco neuromuscolare per diverse ore e causando paralisi respiratoria.

# Interazioni farmacocinetiche

assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione

- Interazioni farmaco-cibo
- Interazioni farmaco-farmaco
- Interazioni farmaco-erba medicinale

Le interazioni tra farmaci sono tra le principali cause di sviluppo di ADR. Il 6-30% di tutte le ADR é causato da interazioni tra farmaci.

Le ADR gravi da interazione sono più frequenti nei pazienti anziani, in presenza di politerapia e di inappropriata prescrizione.

# Interazioni/alimenti: ADR Farmacocinetiche

## Interazioni farmaci-alcool

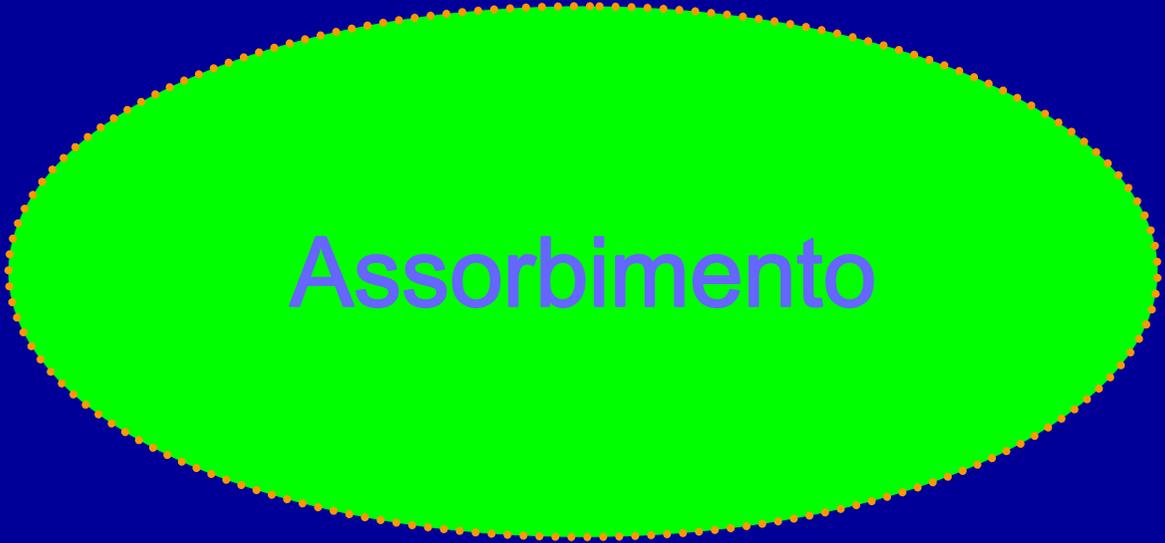
Assunzione **acuta** di alcool: saturazione enzimi deputati al metabolismo di alcool e conseguente aumento della concentrazione dei farmaci co-somministrati.

Assunzione **cronica** di alcool: induzione CYP450 e conseguente aumento del metabolismo dei farmaci co-somministrati.

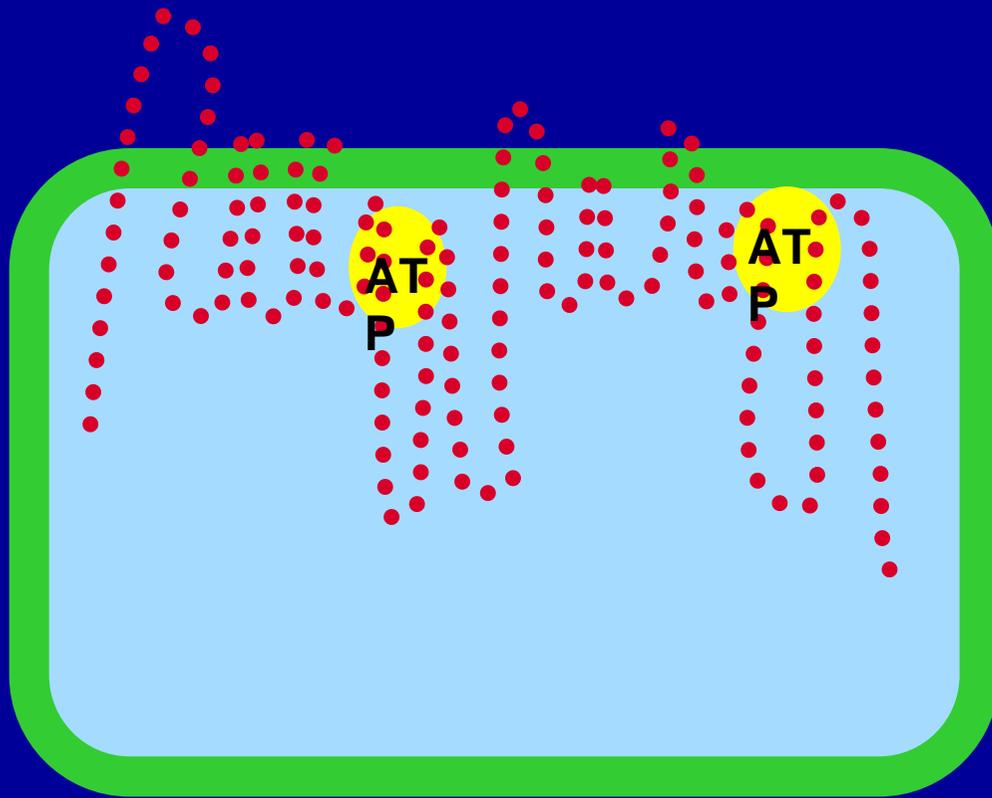
## Interazioni farmaci-pompelmo

Interagisce con circa 25 farmaci, appartenenti a diverse categorie terapeutiche con biodisponibilità orale da intermedia (30%) a molto bassa (<5%), legata al metabolismo di primo passaggio mediato dal CYP3A4.

# Interazioni farmacocinetiche



Assorbimento



## GLICOPROTEINA-P

**Fosfoglicoproteina di superficie**

**Pompa di efflusso energia-dipendente**

**Trovata nell'intestino, rene, fegato, cervello,  
testicoli, placenta, surrene**

*Ambudkar SV et al., Ann Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39:361-98*

# Funzioni della P-glicoproteina

Limita l'esposizione dell'organismo ai farmaci:

Escreta il farmaco

- nella bile dal fegato
- nel lume intestinale dalla parete intestinale
- nei tubuli renali

Limita l'accesso del farmaco

- nel cervello
- nei linfociti

# Substrati ed inibitori della GLICOPROTEINA-P

## Substrati

- Digossina
- Chinidina
- Ciclosporina
- Inibitori proteasi
- Diversi antitumorali
- Alcuni antistaminici<sub>H1</sub>

## Inibitori

- Claritromicina
- Itraconazolo

## Induttori

- Rifampicina

Wandel et al. Drug Metab Dispos 2000; 28:895-8; Pea F, Furlanut M, Clin Pharmacokinet 2001; 40: 833-868

# Interazioni farmacocinetiche

**Metabolismo**

# Metabolismo dei farmaci



**DRUGS METABOLIZED BY KNOWN P450's 2000**  
**Georgetown University Medical Center**

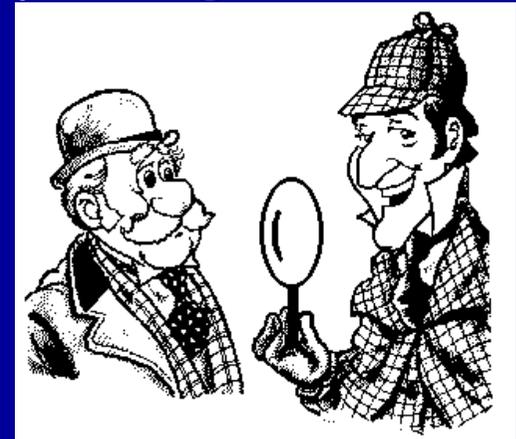
1A2	2C19	2C9	2D6	2E1	3A
Clozapine Cyclobenzaprine Fluvoxamine Haloperidol Imipramine Mexiletine Olanzapine Pentazocine Propranolol Tacrine Theophylline	Amitriptyline Citalopram Clomipramine Diazepam Imipramine Lansoprazole Nelfinavir Omeprazole Phenytoin	Celecoxib Diclofenac Flurbiprofen Ibuprofen Losartan Naproxen Phenytoin Piroxicam Torsemide Tolbutamide Warfarin	Amitriptyline Clomipramine Codeine Desipramine Dextromethorphan Imipramine Metoprolol Nortriptyline Oxycodone Paroxetine Propranolol Risperidone Thioridazine Timolol Venlafaxine	Acetaminophen Chlorzoxazone Dapsone Ethanol Enflurane Halothane Isoflurane	Alprazolam Astemizole Buspirone Calcium Channel Blockers Carbamazepine Cisapride Cyclosporine HIV Protease Inhibitors Lovastatin NOT pravastatin Simvastatin Midazolam Pimozide Tacrolimus Triazolam
<b>INHIBITORS</b>					
Cimetidine Ciprofloxacin Erythromycin Fluvoxamine Ofloxacin	Cimetidine Felbamate Fluoxetine Fluvoxamine Ketoconazole Lansoprazole Omeprazole Paroxetine Ticlopidine	Amiodarone Fluconazole Fluoxetine Fluvastatin Metronidazole Paroxetine Zafirlukast	Amiodarone Fluoxetine Haloperidol Indinavir Paroxetine Quinidine Sertraline Terbinafine Ticlopidine	Disulfiram	Amiodarone Cimetidine Grapefruit Juice HIV Protease Inhibitors Itraconazole Ketoconazole Macrolide Antibiotics (NOT Azithromycin) Nefazadone
<b>INDUCERS</b>					
Carbamazepine Rifampin Tobacco	Carbamazepine Norethindrone Rifampin	Phenobarbital Rifampin Secobarbital		Chronic Ethanol Isoniazid Tobacco	Carbamazepine Rifabutin Rifampin Ritonavir St. John's Wort
	Absent in 15-30 % of Asians	Absent in ~ 1% of Caucasians	Absent in 7 % of Caucasians		

## Caso Clinico

Un uomo di 53 anni con ipertensione, coronopatia e ipercolesterolemia era in trattamento con nitrati, diltiazem, enalapril e lovastatina.

Dopo alcuni mesi di terapia, il paziente cominciò a manifestare segni e sintomi di miopatia. Egli lamentava dolore alle gambe ed alle braccia così violento da impedirgli di lavorare.

(Ahmad S. Ann Heart J. 1993;126:1494-5).



## Caso Clinico

- ✓ Un'elettromiografia rivelò una miopatia con valori di CK di 4000 U/L.
- ✓ Una settimana dopo aver sospeso l'assunzione di lovastatina e diltiazem, la miopatia del paziente migliorò.
- ✓ Fu iniziata nuovamente la terapia con lovastatina senza alcun sintomo di miopatia.
- ✓ Quando fu reintrodotta in terapia il diltiazem i livelli di CK aumentarono nuovamente e ricomparve la miopatia.

(Ahmad S. Ann Heart J. 1993;126:1494-5).

## Caso clinico

*Basandosi sul rationale che la miopatia del paziente non si era presentata fino a quando il diltiazem non era stato aggiunto al regime terapeutico, l'autore attribuisce al **diltiazem** la responsabilità della miopatia.*

(Ahmad S. Ann Heart J. 1993;126:1494-5).

Ma...

- ✓ *Il diltiazem è un inibitore del CYP3A4 e provoca un innalzamento della concentrazione plasmatica della lovastatina, in quanto ne blocca il metabolismo...*

## Caso clinico

- ✓ *L'attribuzione (errata) al diltiazem dell'evento indesiderato è un bel esempio della tendenza ad identificare l'ultimo farmaco aggiunto in terapia come quello nocivo*
- ✓ *La stessa attribuzione al diltiazem mette in evidenza quanto spesso siano sottovalutate le interazioni tra farmaci*

# Interazioni farmacocinetiche



Eliminazione

Le interazioni farmacocinetiche possono alterare sia la secrezione tubulare attiva che la filtrazione glomerulare durante l'eliminazione renale di alcuni farmaci.

Gli ACE-inibitori ed i FANS riducono l'escrezione renale del litio, aumentandone la tossicità

Il ritonavir potrebbe favorire l'accumulo del tenofovir a livello delle cellule del tubulo prossimale, favorendone la nefrotossicità.

*Prescrire Editorial Staff. Prescrire int 1993; 2: 119.*

*Rollot L et al. Clin Infect Dis 2003; 37: 174-6*

*Kearney BP et al. Proceeding of the 41 Interscience Conference of Antimicrob Agents Chemother. Chicago USA 2003: A-1617*

## Interazioni tra farmaci: qualche consiglio

*Il rischio di interazioni deve essere considerato ogni volta che un farmaco viene prescritto o dispensato.*

- ✓ Evitare, quando possibile, qualsiasi associazione
- ✓ Ridurre per quanto è possibile la variabilità prescrittiva, cercando di prescrivere i farmaci di cui si hanno approfondite conoscenze farmacocinetiche e farmacodinamiche
- ✓ Interrogare il paziente quando viene prescritto o nuovamente prescritto un farmaco
- ✓ Valutare insieme al paziente il rischio beneficio di ciascun farmaco associato e dell'associazione



Grazie a Roberto Raschetti per l'invito  
ed a voi tutti per la cortese attenzione

