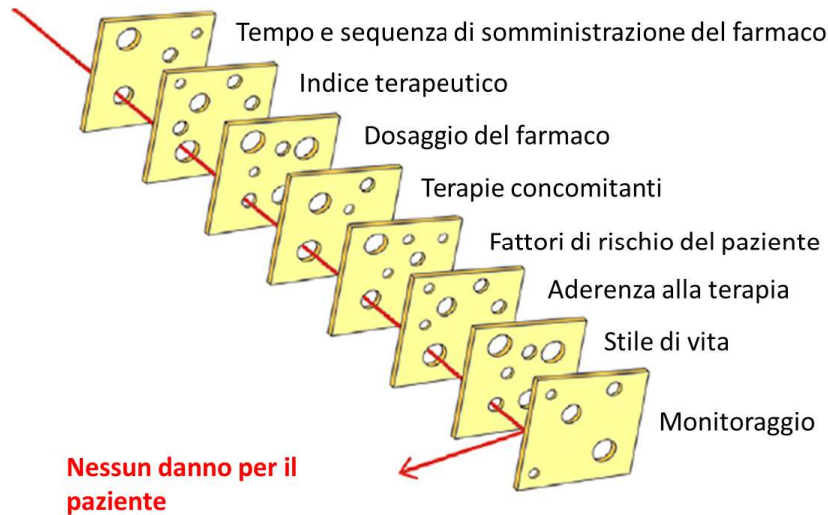


## Interazioni farmacologiche



Očovská Z, et al. *Front Pharmacol* 2023

La crescente aspettativa di vita e la disponibilità di un numero sempre più elevato di farmaci per il trattamento di patologie croniche determina un importante incremento del numero di pazienti con polipatologie e quindi in politerapia (assunzione di  $\geq 5$  farmaci concomitanti).

Un dato oramai consolidato conferma che con l'aumento del numero di farmaci aumenta il rischio per il paziente di andare incontro a reazioni avverse da interazione farmacologica. Seppure non tutte le interazioni farmacologiche (DDI) potenziali abbiano necessariamente conseguenze di significato clinico, esse rappresentano la 3<sup>a</sup> causa di visite ambulatoriali dopo le malattie cardiovascolari e i tumori, infatti una percentuale variabile dal 6,5% all'11,4% di tutti i ricoveri ospedalieri e il 22% delle riammissioni dopo la dimissione sono dovute a eventi correlati al farmaco e nei pazienti più anziani i ricoveri ospedalieri dovuti a DDI sono ancora più elevati, variando dal 10% al 19,6% (Rasool MF, et al. *Plos ONE* 2023).

**Un'interazione tra farmaci** si manifesta quando gli effetti di un farmaco somministrato vengono modificati dalla presenza concomitante nell'organismo di altri farmaci. I fattori di rischio per un'interazione farmacologica possono essere correlati al farmaco e/o al paziente. I farmaci a rischio sono quelli a basso indice terapeutico, quelli caratterizzati da curve dose-risposta ripide, quelli ad elevato legame alle proteine plasmatiche, gli inibitori e induttori enzimatici. I fattori di rischio correlati al paziente sono la variabilità genetica, l'età avanzata, l'insufficienza epatica e renale, la politerapia e patologie concomitanti.

Il paziente anziano presenta peculiari cambiamenti farmacocinetici e farmacodinamici che lo rendono a rischio di interazione farmacologica clinicamente rilevante.

Le interazioni fra farmaci possono essere chimico-fisiche, farmacocinetiche, farmacodinamiche. Le interazioni farmacodinamiche si verificano tra farmaci che condividono gli effetti terapeutici o quelli avversi e che agiscono sullo stesso sistema fisiologico.

Le interazioni farmacocinetiche si possono verificare in fase di assorbimento, distribuzione, metabolismo e eliminazione il cui effetto è un'alterata biodisponibilità. I farmaci che modificano il pH gastrico, la motilità gastrointestinale, la struttura della mucosa gastrointestinale, la flora batterica intestinale possono indurre interazioni in fase di assorbimento. Le interazioni in fase di distribuzione sono prevalentemente dovute al meccanismo di spiazzamento dai siti di legame con le proteine plasmatiche. Le interazioni in fase di metabolismo sono rappresentate

## A proposito di interazioni farmacologiche

La terapia farmacologica è essenziale quando ci si prende cura di pazienti anziani, ma chiaramente è un'arma a doppio taglio. I pazienti anziani sono ad alto rischio di manifestare interazioni farmacologiche, ma la prevalenza di queste interazioni non è ben documentata. Esistono diversi tipi di interazioni: farmaco-farmaco, farmaco-malattia, farmaco-cibo, farmaco-alcol, farmaco-prodotti erboristici e farmaco-stato nutrizionale. Fattori come i cambiamenti legati all'età nella farmacocinetica e nella farmacodinamica, la fragilità, la variabilità interindividuale, la riduzione dei meccanismi omeostatici e i fattori psicosociali devono essere considerati quando vengono valutate le interazioni farmacologiche. I software possono aiutare i medici a rilevare le interazioni farmacologiche, tuttavia tutte le raccomandazioni generate devono essere temperate da un approccio olistico, geriatrico e multidisciplinare basato sul team. **Mallet et al. Lancet 2007**

*“Il clinico dovrebbe aspettarsi l'inaspettato e pensare l'impensabile nel paziente geriatrico quando ha a che fare con la politerapia e le sue potenziali conseguenze”* **Salazar et al. Expert opinion drug safety 2007**

da meccanismi di competizione, inibizione e induzione enzimatica che riguardano prevalentemente reazioni mediate da isoenzimi del citocromo p450. Le interazioni in fase di eliminazione possono verificarsi per un meccanismo di competizione a livello tubulare dove diversi farmaci vengono secreti utilizzando lo stesso carrier di trasporto, oppure in fase di riassorbimento tubulare.<sup>1</sup> I trasportatori di membrana, come la glicoproteina-P, possono condizionare la comparsa di un'interazione farmacologica; infatti, l'espressione e la funzione dei trasportatori possono essere attivate o inibite da diversi farmaci.

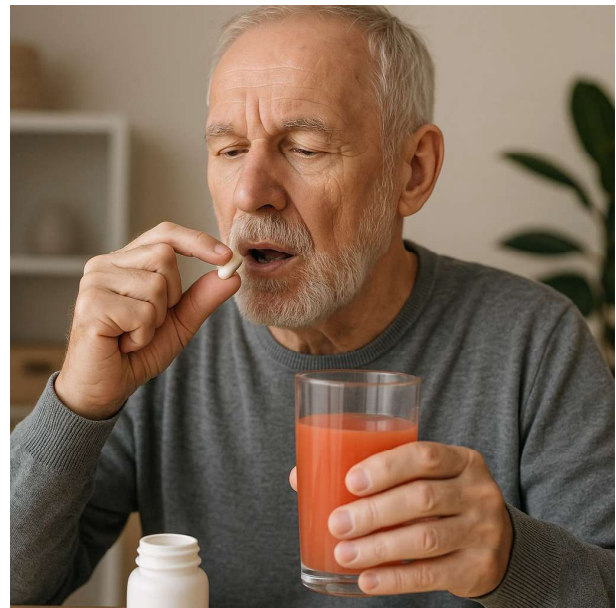
L'attento monitoraggio dei fattori di rischio correlati al farmaco e al paziente possono evitare che una potenziale interazione farmacologica diventi un reale danno per il paziente.

Maria Erminia Stochino  
Arianna Deidda

## Interazioni farmaco-integratori

Il settore degli integratori alimentari è regolamentato dalla Direttiva 2002/46/CE che definisce l'integratore come “un prodotto alimentare destinato ad integrare la dieta normale, fornendo sostanze nutritive come vitamine e minerali, o altre sostanze con un effetto nutrizionale o fisiologico.”

La normativa definisce che gli integratori, in quanto alimenti, non possono vantare alcun claim sulla salute, pertanto non possono essere utilizzati nella cura né nella prevenzione delle patologie. Infatti, contrariamente ai farmaci, gli integratori non devono portare nessuna prova di efficacia per poter essere registrati, mentre devono aver fatto registrare, in ambito dell'UE, come prove di sicurezza, un pregresso uso significativo. La legislazione europea non prevede standard comuni per quanto riguarda la composizione degli integratori alimentari: non esiste, quindi, un elenco unificato di ingredienti ammessi o vietati, fatta ec-



cezione per vitamine e minerali. Alcuni Paesi, tra cui l'Italia, hanno adottato propri elenchi di ingredienti consentiti. Inoltre, non sono stati definiti livelli massimi di assunzione per le sostanze presenti negli integratori.

L'assunzione di integratori dovrebbe essere sempre valutata in fase di anamnesi farmacologica, in quanto tali prodotti possono interagire con i farmaci che il paziente assume influenzandone l'efficacia o la sicurezza.

Un sondaggio condotto nel 2022 dall'Ipsos, commissionato dalla Food Supplement Europe, volto a comprendere i comportamenti dei cittadini dell'UE rispetto al consumo degli integratori alimentari, ha evidenziato che l'88% degli europei ne ha fatto uso almeno una volta nella vita, mentre il 93% dichiara di averli assunti negli ultimi 12 mesi. Tra gli integratori più consumati, figurano soprattutto vitamine (C e D) e minerali.

Le interazioni che si verificano tra farmaci e integratori, come per le interazioni tra i farmaci, possono dipendere dalla natura fisico-chimica della sostanza oppure si possono verificare intera-

zioni farmacocinetiche o, meno frequentemente farmacodinamiche.

Nel caso degli integratori, tuttavia, i meccanismi possono essere più complessi e dipendere dalla natura specifica delle sostanze. Ad esempio, molti antiossidanti sono estratti da piante che contengono numerosi composti attivi, rendendo difficile stabilire la sicurezza dell'integratore sulla base degli studi relativi al singolo principio attivo. Inoltre, la composizione chimica di un estratto può variare anche quando proviene da piante con lo stesso nome binomiale, poiché influenzata dal luogo e dalle condizioni di coltivazione, dalle modalità di trasporto e stoccaggio, nonché dalle tecniche di estrazione utilizzate.

Un ulteriore rischio è rappresentato dalla possibile presenza di sostanze contaminanti o adulteranti con attività farmacologica. È importante ricordare che gli integratori possono essere acquistati attraverso diversi canali, incluse farmacie, supermercati e il web, ma non sempre i prodotti offerti online garantiscono standard di sicurezza adeguati.

Alcune vitamine liposolubili, come A, D ed E, possono aumentare il rischio emorragico o interferire con il metabolismo di farmaci a basso indice terapeutico, come warfarin e digossina. Minerali come calcio, ferro e magnesio possono ridurre la biodisponibilità di antibiotici e altri farmaci attraverso fenomeni di chelazione. Inoltre, alcuni fitocomplessi (ad esempio echinacea, quercetina, iperico) possono modulare l'attività di isoenzimi del citocromo P450 o della glicoproteina-P, alterando le concentrazioni plasmatiche di farmaci immunosoppressori, cardiovascolari o psicotropi.

Enrica Maria Puddu  
Emanuela Elena Cau

## Interazioni farmaco-alimenti

**Interazioni tra alimenti e farmaci** sono esperienza comune e possono essere ancora più frequenti nella popolazione anziana a cui vengono prescritti circa il 30% dei farmaci della popolazione generale; in questo contesto dovrà essere fatta particolare attenzione ai pazienti oncologici o malnutriti, ai pazienti sottoposti a nutrizione enterale e ai trapiantati. Il loro utilizzo può dar luogo ad alterazioni della farmacocinetica o della farmacodinamica di un farmaco o di un elemento nutrizionale o viceversa una compromissione dello stato nutrizionale. È fondamentale avere ben chiaro il concetto di alimento e di nutriente: un alimento è una sostanza che introdotta in un organismo fornisce i materiali necessari per l'eventuale accrescimento e quei fattori che sono indispensabili al normale svolgimento di funzioni fondamentali per l'individuo; il nutriente è il costituente chimico degli alimenti necessario al mantenimento e allo sviluppo dell'organismo (tutti gli alimenti sono nutrienti, ma non tutti i nutrienti sono alimenti).

È importante sottolineare come quello che diremo dovrà essere

declinato per ogni singolo paziente, in quanto queste interazioni dipenderanno dal tipo di cibo assunto, dalla risposta individuale dell'intestino all'assunzione del pasto, dalle caratteristiche del farmaco, dalla sua via di somministrazione e dalla preparazione farmaceutica. Il cibo può interagire direttamente con i farmaci o influenzarne indirettamente l'assorbimento. Alimenti ricchi di lipidi possono ritardare significativamente lo svuotamento gastrico o favorire un aumento della biodisponibilità di farmaci lipofili; alimenti ricchi di proteine possono aumentare la circolazione intestinale favorendo l'assorbimento dei farmaci, attraverso la competizione con i trasportatori proteici (questo può spiegare il ridotto assorbimento della levodopa e delle penicillamine); risulta meno prevedibile l'effetto dell'interazione con i carboidrati. Sul versante del farmaco, sarà fondamentale prestare maggiore attenzione a quelle molecole che presentano un basso indice terapeutico.

Gli alimenti possono interagire con i farmaci in maniera indiretta, attraverso la modificazione dell'ambiente gastro intestinale (aumentata viscosità del lume intestinale; rallentato svuotamento gastrico; alterazione del pH; variazione della vascolarizzazione epatica e linfatica; variazione della flora intestinale) assumendo un ruolo da protagonisti nella modifica della normale farmacocinetica del principio attivo. Esempi classici sono il pompelmo, che agisce attraverso la modulazione dei trasportatori OATP1A2 e OATP2B1 e del CYP450; il succo d'arancia la cui assunzione può determinare una riduzione dell'assorbimento dei bifosfonati di circa il 60%; l'aglio come moderato inibitore del CYP3A4 e della proteina P.

Un'ipotesi interessante formulata da Jensen nel 2015 postula che l'interferenza del cibo sui processi farmacocinetici o farmacodinamici sia esercitata principalmente a livello molecolare tramite le sostanze fitochimiche presenti negli alimenti.

In conclusione farmaci e alimenti si servono delle stesse proteine con possibili alterazioni della normale attività del farmaco o possono influenzare negativamente l'assunzione del cibo.

Giovanni Ambu  
Carlo Asuni



### III Giornata Regionale della Farmacovigilanza

Il 17 maggio 2025, in occasione della manifestazione "Monumenti Aperti", il CRFV ha organizzato, anche quest'anno, presso l'Ospedale San Giovanni di Dio a Cagliari, la "Terza Giornata Regionale della Farmacovigilanza", un evento divulgativo rivolto ai cittadini.

L'iniziativa ha avuto l'obiettivo di sensibilizzare il pubblico sull'importanza della farmacovigilanza, per garantire la sicurezza di farmaci e vaccini. I medici e i farmacisti del CRFV hanno illustrato, attraverso poster e brochure informative, le attività svolte dal centro sin dalla sua fondazione nel 2013, ponendo particolare attenzione all'importanza della segnalazione delle reazioni avverse e al concetto di "segnale" in farmacovigilanza. A questo proposito, sono stati illustrati anche esempi pratici di segnali emersi di recente, che hanno portato a modifiche delle schede tecniche di alcuni farmaci, dimostrando concretamente l'impatto diretto delle segnalazioni sulla sicurezza dei medicinali e sulla tutela della salute pubblica.

Durante la giornata, è stata presentata la scheda di segnalazione rivolta ai cittadini, spiegandone in dettaglio la compilazione e l'utilità nel contribuire attivamente alla sicurezza dei farmaci e dei vaccini.

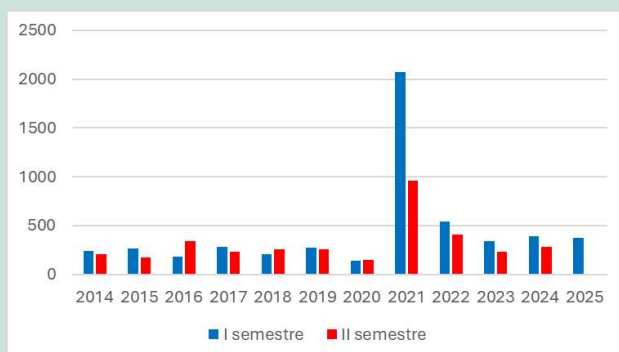
L'evento ha riscontrato grande interesse da parte del pubblico e ha ottenuto ampia visibilità anche sui social network, grazie alla condivisione dei contenuti da parte del CRFV e al prezioso supporto comunicativo dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari.

La Terza Giornata della Farmacovigilanza si conferma così un appuntamento importante per promuovere cultura sanitaria e partecipazione attiva dei cittadini alla sicurezza dei farmaci.

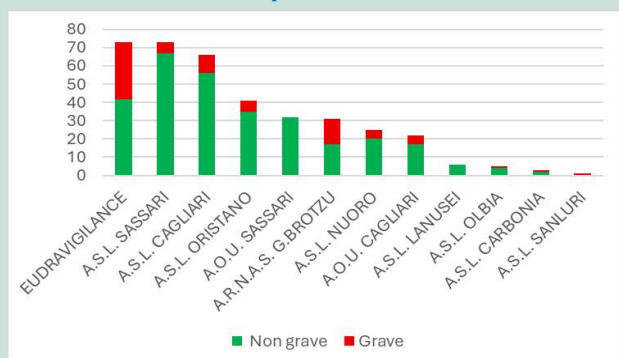
Enrica Maria Puddu



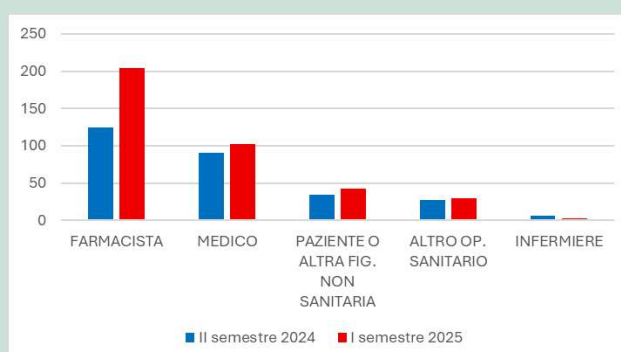
#### Andamento delle segnalazioni in Sardegna



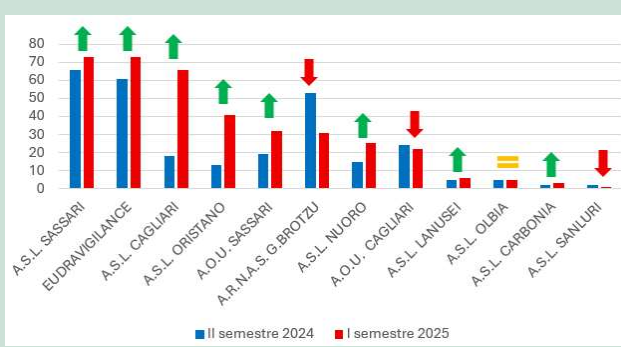
Distribuzione ADR per semestre anni 2014-2025



Distribuzione ADR per struttura e gravità (I sem 2025)



Distribuzione ADR per fonte (II sem 2024 vs I sem 2025)






Distribuzione ADR struttura (II sem 2024 vs II sem 2025)

Dall'analisi dell'andamento delle segnalazioni è evidente un aumento delle stesse nel I semestre del 2025 rispetto al semestre precedente. La segnalazione da parte di tutti gli operatori sanitari e del paziente o altra figura sanitaria è in crescita, tranne quella da infermiere. Dall'analisi per struttura emerge che la maggior parte delle strutture sono in crescita: ASL Sassari, ASL Cagliari, ASL Oristano, AOU Sassari, ASL Nuoro, ASL Lanusei e ASL Carbonia.

Dati estratti dalla **Rete Nazionale di Farmacovigilanza**. A cura di Emanuela Elena Cau

**Contattaci:** Centro Regionale di Farmacovigilanza Sardegna  
U.C. Farmacologia Clinica, AOU Cagliari, Presidio San Giovanni di Dio, Via Ospedale 46, 09124 Cagliari.  
Tel. 070 51092637; email: [farmacovigilanza@aoucagliari.it](mailto:farmacovigilanza@aoucagliari.it);

 Centro Regionale Farmacovigilanza Sardegna  
 CRFV\_sardegna  
 [www.farmacovigilanzasardegna.it](http://www.farmacovigilanzasardegna.it)