



CASI CLINICI

“Ematuria” (I)

- Una donna di 72 a. con diabete mellito e fibrillazione atriale è mantenuta in buon compenso con warfarin 5 mg/die (INR 2.9); metoprololo 25 mg/die e amitriptilina 50 mg/die, per il dolore neuropatico.
- La Paziente, alcuni mesi dopo la morte del marito, riferisce al suo Medico di famiglia la presenza di persistente anergia e insonnia.
- Il Medico conoscendola fa diagnosi di depressione e prescrive fluoxetina 20 mg/die

Oesterheld, personal communication, July 2002

“Ematuria” (II)

- Dieci giorni dopo la Paziente chiede una visita domiciliare lamentando vertigini che le impediscono la stazione eretta, secchezza delle fauci ed incapacità ad evacuare.
- Il Medico di famiglia dopo averla visitata riscontra un globo vescicale e consiglia di chiamare il 118 per una verifica al PS più vicino.
- Una volta in PS, una cateterizzazione vescicale rivela la presenza di 2 litri di urina ematica.
- INR risulta pari a 17.3.
- Non misurati i livelli plasmatici di amitriptilina e nortriptilina.

Oesterheld, personal communication, July 2002

Discussione (I)

Esempio di inibitore aggiunto a 2 substrati.

- FLX ed il metabolita attivo nor-FLX inibiscono moderatamente:
 - 2C9 > ridotto metabolismo di S-warfarin.
 - 1A2 e 3A4 > ridotto metabolismo di R-warfarin.
- S-warfarin è un anticoagulante più potente di R-warfarin.
- R-warfarin è di per sé un inibitore di 2C9 ed incrementa ulteriormente i livelli di S-warfarin.
- Ne consegue un incremento di INR, anche senza alcuna modifica nei dosaggi di warfarin.

Discussione (II)

- Amitriptilina è un'amina terziaria metabolizzata da 2C19, 3A4 (demetilazione a nortriptilina) e D26 (idrossilazione), con 1A2 come enzima secondario.
- FLX ed il metabolita attivo nor-FLX inibiscono in grado elevato 2D6 e moderatamente 3A4 e 2C19.
- Ne consegue un incremento nei livelli plasmatici sia di amitriptilina che di nortriptilina.
- Anche senza misurazione dei livelli plasmatici, ciò appare evidenziato dagli effetti anticolinergici.
- Le due interazioni cinetiche spiegano sia la quantità di urina ritenuta che il suo carattere ematico.

“ Un Percorso Prevedibile ?”

- Ad una donna di 52 a. viene diagnosticato un tumore al seno.
- Viene sottoposta ad intervento chirurgico, radioterapia e trattata con tamoxifene, 20 mg x 2/die.
- Reazione del marito: dapprima uno scarso sostegno, poi un progressivo distacco affettivo da lei.
- Ha un primo episodio di depressione maggiore, per il quale consultato uno Psichiatra viene prescritta paroxetina, 20 mg/die.
- Interventi successivi: counselling individuale e terapia di coppia.
- La depressione si risolve, ma la paziente appare non rispondere al trattamento cui è stata sottoposta e decede dopo alcuni mesi.

Sundson et al, 2007

Discussione

- Esempio di inibitore aggiunto a un substrato.
- Tamoxifene è un pro-farmaco. Uno dei principali metaboliti (N-demetiltamoxifene) è convertito a endoxifene (4-idrossi-N-desmetil tamoxifene), primariamente dal CYP2D6. Endoxifene è un composto anti-estrogeno molto più potente di tamoxifene.
- Paroxetina inibisce potentemente 2D6 ed impedisce quindi tale conversione.
- La ridotta conversione di tamoxifene, dovuta ad uno status di *poor-metabolizer* per 2D6, o alla sua inibizione, aumenta il rischio e riduce il tempo di recidiva di tumore al seno.

“Fertilità Indesiderata”

- Una studentessa di 20 anni ha da circa un anno una relazione con un ragazzo e chiede al Medico di famiglia un contraccettivo orale; il Medico le prescrive un preparato a base di etinilestradiolo.
- Durante un periodo di particolare stress e di malumore si rivolge ad un farmacista che le consiglia una cura con iperico.
- Dopo tre mesi la ragazza scopre di essere incinta.

Oesterheld, personal communication, May 2002

Discussione

- Esempio di induttore aggiunto a un substrato.
- Etinilestradiolo ed iperico sono rispettivamente substrato e induttore del 3A4.
- Nelle settimane successive all'introduzione dell'iperico aumenta la produzione di 3A4 e di conseguenza la metabolizzazione di etinilestradiolo.
- Ne conseguono livelli plasmatici di etinilestradiolo più bassi ed la perdita di efficacia come mezzo affidabile di controllo delle nascite.
- Con un'attività sessuale regolare, ciò risulta in una gravidanza indesiderata.

“Polmonite” (I)

- Una donna di 70 a. con storia di schizofrenia ed ipertensione si presenta direttamente al PS lamentando dispnea e tosse non produttiva.
- E' in trattamento con olanzapina (10 mg/die) e valsartan (160 mg/die).
- EO cardiologico normale. Rantoli bilaterali alle basi polmonari.
- ECG: QTc borderline.
- RX torace: infiltrazione polmonare bilaterale compatibile con polmonite
- Modesta leucocitosi. Biochimica ed elettroliti normali.

Letsas et al, 2006

“Polmonite” (II)

- Ricoverata e trattata con ciprofloxacina EV (800 mg/die) e furosemide (40 mg/die).
- Lo stato clinico migliora in pochi giorni.
- Al 3° giorno: QTc 610 msec. La ciprofloxacina viene immediatamente sostituita con cefalosporina di 3.a generazione.
- Nei giorni successivi l'intervallo QTc ritorna gradualmente ai valori normali.
- Viene dimessa con terapia abituale e diuretici.

Letsas et al, 2006

Discussione

- Esempio di inibitore aggiunto ad un substrato.
- La ciprofloxacina blocca i canali I-KR in modo dose dipendente e può dare QT lungo. E' un potente inibitore del CYP1A2.
- L'olanzapina è metabolizzata prevalentemente via CYP1A2 ed ha un'affinità molto bassa per I-KR.
- L'olanzapina non prolunga il QT a dosi terapeutiche.
- Ciprofloxacina sembra il determinante principale di QT lungo.
- Può aver contribuito l'aumento di livelli plasmatici di olanzapina (non misurati) per inibizione del CYP1A2 da parte della ciprofloxacina.

“Tremore di Atleta” (I)

- Un atleta di 31 a. con Disturbo Bipolare I è in buon compenso con Litio Carbonato 900 mg/die (litiemia:0.8 mEq/L).
- Lamenta un dolore importante all'anca dx due settimane prima di un'importante gara.
- Il suo ortopedico riscontra una grave tendinite e gli prescrive indometacina 50 mg x 3/die sino a dopo la gara.
- Nei giorni successivi il paziente si sente “strano” e nota che urina sempre più spesso, con difficoltà a mantenere una buona idratazione durante gli allenamenti.

Sandson et al, 2007

“Tremore di Atleta” (II)

- Quando compare un tremore che rapidamente peggiora, tanto da impedirgli di scrivere correttamente, si rivolge al suo Medico di famiglia che lo indirizza allo Psichiatra.
- Questi gli chiede di eventuali recenti modifiche nel suo regime terapeutico e alla notizia dell'assunzione regolare di indometacina lo sollecita ad un controllo urgente della litiemia, che risulta di 1.5 mEq/L.
- Viene sospesa indometacina.

Sandson et al, 2007

Discussione

- Esempio di lieve tossicità da Litio indotta da FANS.
- Il Li è escreto interamente per via renale.
- Tutti i FANS, con l'eccezione di ASA e sulindac possono innalzare i livelli di Li in modo variabile e difficilmente prevedibile.
- Il meccanismo proposto per l'interazione è l'inibizione della sintesi renale di prostaglandine nel rene, con interferenza sull'escrezione di Li.
- In questo paziente la lieve disidratazione ha contribuito alla tossicità.
- In casi simili è opportuno un controllo frequente della litiemia e talora, specie nei mantenimenti a 0.8 – 1 mEq/L, una lieve riduzione preventiva della dose di Li.

*Grazie a tutti per
l'attenzione
Arrivederci...*

