

Clinica medicală nr. 1 din Tirgu-Mureș (cond.: prof. dr. P. Dóczy, doctor-docent, medic emerit, membru al Academiei de științe medicale)

### ACTUALITĂȚI PRIVIND INTERACȚIUNEA MEDICAMENTELOR

dr. L. Róna

În cursul ultimului deceniu, datorită perfecționării metodelor de cercetare farmacologică, cunoștințele noastre s-au îmbogățit cu o mulțime de date noi, privind dinamica absorbției, transportului, metabolizării și a eliminării medicamentelor. Aceste noi cunoștințe cuprind printre altele și date referitoare la interacțiunea medicamentelor administrate simultan.

În practica spitalicească, la majoritatea bolnavilor se administrează concomitent în jur de 4—5 medicamente. Nici în cazul celor tratați în mod ambulator nu este rară prescrierea unui număr de cel puțin 2—3 droguri. În asemenea condiții este firesc să se țină seama de acele interacțiuni medicamentoase, care pot duce fie la diminuarea, fie la creșterea efectului farmacodinamic.

Interacțiunea medicamentelor se poate manifesta:

1. *In vitro* — încă înainte de administrarea lor.
2. În cursul absorbției lor din tubul digestiv.
3. Cu prilejul transportului lor, respectiv în timpul fixării substanțelor vehiculate de către proteinele serice.
4. În cursul metabolizării medicamentelor în organism (în primul rând la nivelul ficatului).
5. La nivelul receptorilor.
6. Prin efectul modificării echilibrului hidromineral.
7. În timpul eliminării medicamentelor din organism.

#### 1. *Interacțiunea medicamentelor in vitro.*

Se constată încă înainte de administrare, în flaconul folosit pentru perfuzii intravenoase sau, eventual, în seringă, unde se află mai multe feluri de substanțe, destinate administrării subcutanate sau intramusculare. Nici una din agendele farmaceutice sau prospectele medicamentoase nu menționează incompatibilitățile de acest fel.

Mai multe preparate injectabile, date în amestec, avînd proprietăți fizico-chimice diferite — mai ales în funcție de pH, solubilitate, capacitate de oxidare, fotosensibilitate etc. — pot anihila efectul unora dintre componente, chiar mai mult, pot da naștere la derivate improprii pentru administrare parenterală. În secțiile de terapie intensivă, dar și în alte secții, se administrează în zilele noastre concomitent mai multe medicamente pe cale intravenoasă și s-ar putea întâmpla ca tocmai acel medicament să piardă din eficacitate, al cărui efect ar fi de maximă importanță în cazul dat.

Iată câteva exemple concrete: preparatul injectabil de vitamina C, cu o capacitate reductivă puternică, amestecat cu vitamina B<sub>12</sub>, face ca această vitamină să-și piardă eficiența. Preparatele de Combetină (castrosid) sînt așa de labile, încît alegerea materialului adecvat confecționării fiolelor constituie o problemă deosebită. Este firesc că asocierea acestei substanțe cu glucoză, vitamina C, teogluclin etc. — în loc de diluarea ei simplă cu sînge propriu — va scădea eficiența tonicardiacului. Medicamentele fotosensibile (înfiolate în general în sticlă de culoare închisă), administrate sub formă de perfuzie în flacoane de culoare deschisă, se vor descompune și vor exercita o acțiune mai redusă. Meticilina, administrată sub forma unei perfuzii i.v., împreună cu medicamentele avînd valențe acide, își pierde eficiența, în timp ce noratrinul are efect numai într-un mediu cu pH acid. Hidrolizatele de proteină și cele hepatice leagă și inactivează preparatele de digoxină sau digitoxină. Metaraminolul, în soluție, este incompatibil cu metilicina, cu penicilina potasică sau cu difenilhidantoina.

S-ar putea cita încă multe exemple de acest fel. Ar fi de dorit ca în prospectele sau agendele medicale să se menționeze aceste incompatibilități de mare importanță practică. Eventual, preparatele care pot fi amestecate și injectate simultan ar putea fi semnalate cu o anumită culoare, literă, număr etc.

## 2. *Interacțiuni medicamentoase în tubul digestiv.*

Se cunoaște la ora actuală că opiaceele, codeina, imipraminele, tranchilizantele majore duc la scăderea absorbției și deci a efectului unor medicamente administrate simultan prin reducerea peristaltismului intestinal. Peristaltismul intestinal accelerat, produs în special de laxativele osmotice reduce de asemenea absorbția medicamentelor date concomitent. În mod eronat se mai prescrie cărbunele medicinal împreună cu alte medicamente, care fiind adsorbite, rămîn ineficiente.

Tetraciclina administrată peroral, împreună sau la scurt interval cu preparate antiacide, în special cu săruri de calciu, formează complecși de calciu insolubili și neresorbabili. Alcalinizantele împiedică și absorbția anticoagulantelor administrate peroral. În schimb antibioticele cu spectru larg, care modifică flora intestinală, scad sinteza vitaminei K-endogene, potențîndu-se astfel efectul unui tratament cu dicumarină.

Nitrofurantoinul și fenitoina, inhibînd activitatea conjugazei intestinale — ferment absolut necesar absorbției acidului folic —, împiedică asimilarea acestei substanțe.

Unele alimente consumate simultan cu anumite medicamente pot influența efectul acestora, dar pot da naștere și la efecte secundare adverse. Astfel, în cazul consumului unor brînzeturi bogate în calciu, absorbția tetraciclinei este mult scăzută. Iaurtul, aliment bogat în calciu, a cărui administrare „protectoare“ se recomandă deseori pentru prevenirea disbacteriozei intestinale, scade absorbția tetraciclinei.

Preparatele conținînd inhibitori de monoamino-oxidază consumate împreună cu brînzeturi — împiedică descompunerea tiraminei acestor alimente, producînd crize de hipertensiune arterială.

Aspirina, luată după o prescripție tradițională împreună cu ceai sau cafea, își pierde o parte a efectului antipiretic.

Se cunosc de mult interacțiunile existente între alcool și o serie de medicamente. Alcoolul accelerează și mărește în măsură considerabilă

efectul tranchilizantelor și al somniferelor. Cercetări recente relevă că asocierea unui consum moderat de alcool cu o singură tabletă de tranchilizant este capabilă de o influență nefastă asupra capacității conducătorilor de autovehicule pe o perioadă de cel puțin 24 de ore. În schimb derivații de pirazonol împiedică descompunerea alcoolului în organism, provocând simptome ca flush, tahicardie, greață și cefalee.

### 3. *Interacțiuni medicamentoase în faza fixării lor de către proteinele plasmatiche.*

Un număr mare de droguri sînt vehiculate, respectiv fixate pe albumele serice. Asemenea medicamente, administrate simultan și fixate în mod competitiv pe albume își pot schimba efectul.

O serie de medicamente cu acțiune antiinflamatoare, ca salicilații, fenilbutazona, indometacina, dar și clofibratul, administrate unui bolnav supus tratamentului peroral cu anticoagulante, fixîndu-se competitiv pe albumina serică, pot elibera o cantitate considerabilă din dicumarina deja legată și inactivată, dînd naștere la o creștere subită a efectului anti-coagulant, provocînd eventual hemoragii.

Prin aceleași mecanisme, salicilații sau aspirina pot să inducă o creștere a efectului sulfonamidelor-retard sau al clorpropamidei (sulfonamidă hipoglicemizantă). Sulfonamidele și salicilații pot genera o creștere a efectului metotrexatului (citostatic), sau fenilbutazona poate să crească efectul tolbutamidei, producînd o criză hipoglicemică.

### 4. *Interacțiuni medicamentoase în faza metabolizării. Fenomenul de inducție enzimatică.*

O serie de substanțe medicamentoase și în special cele liposolubile sînt metabolizate în ficat și transformate în substanțe hidrosolubile, potrivite eliminării renale. Metabolizarea are loc în reticulul endoplasmatic al celulei hepatice și este efectuată de enzimele microsomiale. Cercetările din ultimii ani au arătat că o serie de substanțe exogene, medicamentoase, sau endogene (de exemplu steroizii) pot crea o „inducție enzimatică” la nivelul hepatocitelor. Prin această activitate enzimatică crește descompunerea hepatică a medicamentului, avînd drept consecință reducerea efectului său. Acest proces reprezintă de fapt o autoapărare a organismului față de anumite substanțe exo- sau endogene.

Se cunosc circa 300 de substanțe exogene, în parte medicamentoase, în parte de altă natură, cit și compuși endogeni, care pot declanșa inducția enzimatică. Efectul inductiv nu este specific, din acest motiv, cu ocazia inducției se activează o serie de fermenți capabili să descompună alte substanțe administrate simultan. Astfel se explică de ce în urma unor asocieri medicamentoase, prin inducția enzimatică produsă de unul dintre medicamente, deseori se accelerează descompunerea medicamentelor asociate, micșorîndu-se efectul lor terapeutic.

Azi se cunosc numeroase substanțe medicamentoase cu efecte de acest fel. Cele mai cunoscute sînt: hipnoticele (barbiturații, glutetimidaxiron), excitantii (nicetamid, bemegrid, nicotina), anticonvulsivantele (fenitoin), tranchilizantele (meprobamat, diazepam), antiinflamatorii (fenilbutazona-alindor), insecticidele (DDT, compuși organofosforici).

Dintre substanțele endogene, unii derivați steroidici (aldacton, progesteron, cortisol, testosteron) declanșează de asemenea fenomenul de inducție enzimatică. În condiții experimentale, acești steroizi declanșează

inducția enzimatică, micșorînd sau chiar anihilînd efectele unor substanțe toxice, fapt ce motivează denumirea de *steroizi catatoxici*.

Doza necesară inducției enzimatice, timpul scurs pînă la apariția ei, variază de la substanță la substanță. La unele inducția apare chiar la doze extrem de mici și după o singură priză, la altele sînt necesare cantități mai mari și un timp de cîteva zile. Uneori acest efect se menține cîteva zile chiar după sistarea administrării medicamentului.

Folosirea îndelungată a unui anumit medicament, care produce autoinducție enzimatică, poate explica și fenomenul de obișnuință, ca de pildă la hipnotice. Este de menționat că și apariția rezistenței microbilor față de unele antibiotice se consideră a fi un fenomen legat de inducția enzimatică, ce are loc în sistemul enzimatic al bacteriilor.

Iată cîteva exemple concrete din domeniul interacțiunilor medicamentoase prin inducție enzimatică.

Barbituricele pot da naștere la o descompunere mai rapidă și la scăderea activității anticoagulantelor cumarinice. Fenobarbitalul poate reduce și efectul digitoxinei. Nicotina, sau poate mai degrabă hidrocarburi policiclice din țigară, pot reduce efectul meprobumatului, această substanță avînd un efect mai redus la mării fumători.

Experimental, DDT-ul reduce efectul diazepamului, al fenilbutazonei, fenomen de altfel observat și la om în cazul intoxicațiilor cu DDT.

Unii solvenți, vehiculi ai medicamentelor, ca de exemplu dimetil-sulfadilul, pot provoca de asemenea inducția enzimatică.

Fenobarbitalul, prin inducția enzimatică, mărește activitatea glucuroniltransferazei, efect exploatat cu succes la tratamentul hiperbilirubinemiei enzimatice la sugari.

Administrarea experimentală a unor steroizi catatoxici este în stare să contracareze efectul unor doze letale de digitoxină, de sublimat sau de insecticid organofosforic. Se consideră azi că steroizii catatoxici deschid perspective în tratamentul intoxicațiilor acute. Față de celelalte substanțe inductive prezintă avantaje multiple și anume: sînt substanțe proprii organismului, nu au efecte secundare grave, toxice. Steroizii catatoxici reduc efectele secundare ale unor medicamente, astfel administrarea concomitentă a aldactonei cu indometacin, previne efectele secundare neplăcute ale celui din urmă, fără diminuarea efectului antiinflamator. Efecte similare sînt de așteptat și în cazul tratamentului cu digitală sau cu citostatice.

Acele medicamente date simultan, care nu produc inducție enzimatică, dar sînt metabolizate de aceeași enzimă, desigur că se descompun mai lent, în acest fel activitatea lor se potențează. Astfel cloramfenicolul poate mări efectul tolbutamidei sau al fenitoinei. Probabil prin acest mecanism se explică și efectul sinergetic și de potențare a barbituricelor prin tranchilizante, de exemplu administrînd concomitent diazepamul, efectul somniferelor barbiturate crește și doza necesară poate fi redusă.

Neuro- și timolepticele (plegomazin, clordelazin, tioridazin, haloperidol, levomepromazin, meclofenoxat) potențează și întăresc efectul analgeticilor (*efect neuroleptanalgetic*). Această potențare survine în cîteva zile și are un efect de durată, persistînd chiar după întreruperea asocierii. Aceste asocieri promit rezultate bune în tratamentul afecțiunilor coloanei, în afecțiunile articulare degenerative și în tumori inoperabile.

Sînt anumite medicamente, care inhibă sinteza de proteine și de

enzime, reducând descompunerea unor medicamente și măbind eficacitatea altora. Astfel puromicina sau actinomicina, prin inhibiție enzimatică, crește efectul anticoagulantelor de tip cumarinic.

#### 5. *Interacțiuni medicamentoase la nivelul receptorilor*

Un exemplu pentru acest mod de interacțiune îl furnizează combinația guanetidină-imipramină. Prima reduce tensiunea arterială prin golirea stocurilor de noradrenalină. Imipramina, împiedicând fixarea guanetidinei pe terminațiile nervoase, anihilează efectul hipotensiv al acesteia.

Un alt exemplu: transportul și descompunerea adrenalinei sînt blocate de reserpină. Sub un tratament cu această substanță (hiposerpil), introducerea adrenalinei în organism (extracție dentară, inj. dispezin, rinofug) produce o criză hipertensivă prin oprirea metabolizării adrenalinei.

#### 6. *Interacțiuni prin schimbarea echilibrului electrolitic*

Exemplul cel mai elocvent îl oferă asocierea de rutină a digitalei cu diuretice. Hipopotasemia, stare ce se instalează în urma administrării diureticelor, scade efectul inotrop și mărește efectele toxice ale digitalei. În schimb aldactona combinată cu digitala, prin normalizarea potasemiei, mărește efectul cardiotonicului.

Sînt binecunoscute și efectele substanțelor acidifiante sau alcalinizante asupra acțiunii diureticelor, respectiv asupra efectului chimioterapeuticelor și antibioticelor în caz de infecții urinare.

#### 7. *Interacțiuni la eliminarea medicamentelor*

Se cunosc de mult substanțe care retardează eliminarea renală a unor medicamente, crescînd și prelungind astfel efectul lor (combinația probenecid-penicilină).

În general modificările pH-lui au importanță și din punctul de vedere al eliminării renale a medicamentelor.

În afară de exemplele citate, se mai cunosc desigur și o serie de alte interacțiuni, fie deja cunoscute (interacțiunile ocazionale de administrarea concomitentă a mai multor antibiotice, asupra cărora nu ne oprim în referatul de față), fie interacțiuni al căror mecanism nu este încă complet elucidat. Drept exemplu pentru acestea din urmă putem să amintim asocierea digitalei cu preparatele de reserpină (hiposerpil). Această combinație, frecvent utilizată scade efectul inotrop al digitalei, prin căi încă insuficient cunoscute, dar favorizează apariția unor tulburări de ritm cardiac.

Exemplele citate reprezintă bineînțeles numai unele interacțiuni cu importanță semnificativă, scopul nostru nefiind înșirarea tuturor interacțiunilor medicamentoase posibile și cunoscute. Credem că problema ridicată e demnă de o atenție sporită în perioada actuală de utilizare masivă a medicamentelor. Rezultatele cercetărilor din acest domeniu se vor dovedi utile atît în ce privește profilaxia unor antagonisme și sinergisme nedorite, cît și prin deschiderea de noi căi în tratamentul unor intoxicații acute.

*Sosit la redacție: 9 mai 1973.*

*Bibliografia la autor.*