

## Effetti legati all'assunzione di farmaci

Per una data specie biologica, e per uno stato di salute stazionario, in relazione ad alcune caratteristiche fondamentali degli individui (uomo, donna, bambino in una determinata fascia di età, donna in fase follicolinica, donna in fase luteinica, donna gravida a un certo periodo della gestazione, donna in menopausa, eccetera) si può considerare che esista, per ogni analita, un valore di concentrazione definito come valore specie-specifico..

A causa della **variabilità biologica inter-individuale** il valore riscontrabile in un singolo individuo (*valore individuale*) risulta nella realtà differente dal *valore medio specie-specifico*.

A causa della **variabilità biologica intraindividuale** il *valore attuale* osservato in un determinato individuo differisce dal *valore individuale* (che rappresenta la concentrazione media osservabile in un determinato individuo). Questo in quanto anche nello stesso *soggetto sano in uno stato di salute stazionario*, il valore di concentrazione di un analita nel sangue non è costante, ma varia in continuo attorno al punto omeostatico.

Alcuni fattori a livello dell'individuo (per esempio la terapia con farmaci in grado di alterare "in-vitro" o più frequentemente "in-vivo" le concentrazioni degli analiti), così come alcuni fattori che possono agire sul campione biologico sottoposto ad analisi (mancato rispetto del rapporto tra sangue e anticoagulanti, mancata conservazione del campione in condizioni idonee, eccetera) possono introdurre un ulteriore grado di incertezza sistematica (errore sistematico). Definiamo come *valore vero* il valore che caratterizza il campione dopo l'effetto introdotto da queste ulteriori fonti di errore, e come **variabilità pre-analitica** la variabilità che causa tale differenza.

Infine a causa dei limiti inerenti ai sistemi (*strumenti di misura*) impiegati per rilevare i segnali provenienti dalle grandezze fisiche, ogni misura effettuata nel laboratorio clinico (come qualsiasi altro tipo di misura) è inevitabilmente accompagnata da un qualche grado di *incertezza*. Chiamiamo globalmente **variabilità analitica** questa incertezza, che contribuisce a far sì che il *valore analitico* sia più o meno differente dal *valore vero*.

Questi concetti sono riassunti nella seguente tabella, che ricorda anche come la variabilità pre-analitica, a differenza degli altri tipi di variabilità considerati, tende ad introdurre delle differenze sistematiche, che sono quelle che possono più facilmente creare problemi di tipo interpretativo.

<i>Valore atteso</i>	<i>Valore osservato</i>	<i>Variabilità all'origine della differenza</i>	<i>Errore</i>
Valore specie-specifico	Valore individuale	Variabilità biologica inter-individuale	Casuale
Valore individuale	Valore attuale	Variabilità biologica intra-individuale	Casuale
Valore attuale	Valore vero	Variabilità pre-analitica	Sistematico
Valore vero	Valore analitico	Variabilità analitica	Casuale

Poiché non è possibile agire sulla variabilità biologica, gli interventi necessari a contenere la variabilità globale del dato analitico devono essere orientati prevalentemente alle fasi pre-analitica e analitica.

Vale la pena di segnalare che attualmente, nei buoni laboratori, la variabilità analitica è contenuta, per la maggior parte delle analisi, entro limiti tali da potere farla considerare quasi irrilevante rispetto alla variabilità biologica.

In questo contesto appaiono particolarmente interessanti le azioni possibili a livello della variabilità pre-analitica

<i>Tipo di variabilità</i>	<i>Origine della variabilità</i>	<i>Azioni possibili</i>
Biologica inter-individuale	Differenze biologiche tra individui	Nessuna
Biologica intra-individuale	Variazioni attorno al punto omeostatico	Nessuna
Pre-analitica	LEGATA AL SOGGETTO ✓ Condizioni fisiche del paziente (i) ✓ Ora del prelievo (ii) ✓ Assunzione di farmaci (iii) LEGATA AL CAMPIONE ✓ Raccolta e conservazione dei campioni (iv)	Per (i), (ii) e (iv) mantenere sotto stretto controllo le condizioni pre-analitiche Per (i) e (iii) tenere presente nell'interpretazione dei risultati
Analitica	Metodo analitico	Ridurre la variabilità analitica a livelli pari alla metà della variabilità biologica

In alcuni casi è possibile mantenere sotto stretto controllo le condizioni pre-analitiche. Questo è possibile per alcune condizioni legate al soggetto (per esempio riposo, prelievo il mattino dopo 12 ore di digiuno) e per le condizioni di raccolta (per esempio corretto rapporto tra anticoagulanti e sangue) e di conservazione del campione (per esempio alcuni analiti devono essere sottoposti da analisi entro un intervallo di tempo limitato dal prelievo, altri vanno conservato a +4 °C, eccetera).

In altri casi non è possibile intervenire. Ciò avviene ad tipicamente quando un paziente in trattamento con farmaci deve essere sottoposto ad analisi di laboratorio. In questi casi l'azione non può che essere localizzata a livello dell'interpretazione dei risultati.

È noto come la somministrazione di acido acetilsalicilico possa alterare alcune prove di coagulazione del sangue. Numerosi farmaci possono indurre aumenti dell'AST, per un meccanismo di azione tossica sul fegato, altri possono indurre un aumento della gamma-gluttamyl-transferasi (gamma-GT) per induzione enzimatica.

Gli effetti dei farmaci sulle analisi di laboratorio non possono e non devono, in alcun modo, essere considerati come una indicazione all'utilizzo o al non utilizzo di un dato farmaco. Tale indicazione, infatti, può derivare solamente dal giudizio clinico, integrato dalle opportune conoscenze farmacologiche.

Gli effetti dei farmaci sulle analisi di laboratorio devono invece essere considerati come un importante aiuto fornito, sia al clinico che al laboratorista, nell'interpretazione dei risultati (soprattutto quando inattesi) delle analisi di laboratorio nei pazienti in trattamento con qualcuno dei numerosi farmaci riconosciuti in grado di determinarne, in vivo o in vitro, significative variazioni dei risultati.

Dal mio sito e da altre fonti potete ricavare elenchi di effetti dei farmaci desunti dalla letteratura internazionale sull'argomento, che rappresentano i principali effetti a tutt'oggi osservati.

Per i sistemi (i materiali su cui vengono eseguite le analisi) viene adottata la nomenclatura consigliata dalla IFCC (International Federation for Clinical Chemistry) nella versione italiana proposta dalla SIBioC (Società Italiana di Biochimica Clinica) separatamente per la parte di biochimica<sup>1</sup> e per la parte di ematologia<sup>2</sup>, come indicato nella seguente tabella:

<sup>1</sup> De Angelis G, Franzini C. Nomenclatura, grandezze e unità di misura nel laboratorio di analisi chimico-cliniche. Giorn It Chim Clin 1988;13:1-50.

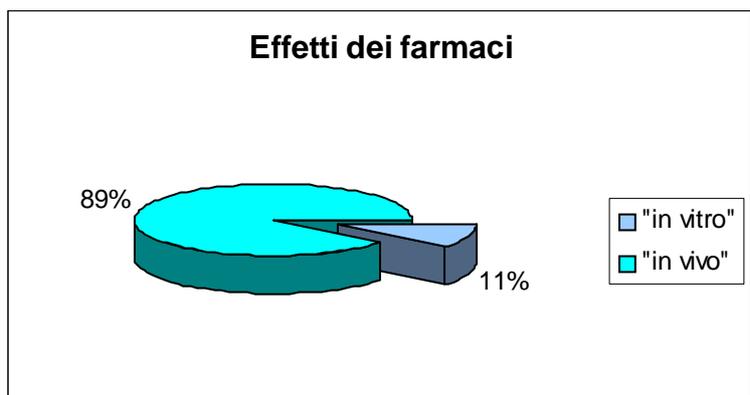
<i>Sigla</i>	<i>Materiale su cui viene eseguita l'analisi</i>
a	(sangue) arterioso
Er	eritrocita/i
F	feci
Hb	emoglobina
Lc	leucocita/i
LCR	liquidocefalorachidiano
LS	liquidoseminale
P	plasma
Ps	piastrina/e
Pt	paziente (nel caso di test)
S	siero
Sd	sudore
Sg	sangue
U	urine
v	(sangue) venoso

Per il tipo di effetto esplicato dal farmaco, io adotto le seguenti sigle:

<i>Sigla</i>	<i>Significato</i>
VT	effetto che si verifica in vitro (ad esempio l'interferenza da parte di antibiotici appartenenti alla classe delle cefalosporine con la determinazione della creatinina nel siero con il metodo di Jaffè).
VV	effetto che si verifica in vivo (ad esempio l'innalzamento della gamma-glutamyltransferasi nel siero determinato dai barbiturici e/o dalla difenilidantoina, e legato a un fenomeno di induzione enzimatica a livello epatico).
+	innalzamento del componente.
-	abbassamento del componente.
=	è stata documentata l'assenza di effetti.

In base al meccanismo generale mediante il quale sono indotti, gli effetti dei farmaci sulle analisi di laboratorio possono essere quindi classificati in *effetti "in vivo"* e in *effetti "in vitro"*.

Nel caso di effetto "in vitro", si ha un innalzamento (o un abbassamento) apparente del componente (analita) a causa di una azione diretta del farmaco sul metodo analitico impiegato. Contrariamente a quanto in genere si è portati a ritenere, gli effetti di questo tipo sono rari, grazie all'ottima specificità ormai raggiunta dalla maggior parte dei metodi analitici impiegati nel laboratorio clinico.



Nel caso di effetto "in vivo", si ha un innalzamento o un abbassamento reale del componente (analita) a causa di una azione indiretta del farmaco, che riesce in qualche modo ad alterare i meccanismi che controllano il punto omeostatico del componente stesso. In altre parole l'effetto in vivo è semplicemente la manifestazione di un effetto biologico del farmaco aggiuntivo rispetto a

<sup>2</sup> Salvati AM, Maffi D, Orlando M, Berti P, Tentori L. Nomenclatura, grandezze e unità di misura nel laboratorio di ematologia. Giorn It Chim Clin 1989; 14:205- 17.  
[www.bayes.it](http://www.bayes.it) – Effetti legati all'assunzione di farmaci - ver 2.0

quello desiderato. Come sarà facile constatare dai dati riportati, e come illustrato nella figura, gli effetti "in vivo" rappresentano ben l'89% degli effetti descritti e quindi, in termini numerici, sono di gran lunga prevalenti rispetto quelli "in vitro" (solo l'11% degli effetti descritti).

Gli effetti "*in vitro*" si possono realizzare sulla base di:

- ↪ *un meccanismo fisico*;
- ↪ *un meccanismo chimico*.

Esempi di effetti "in vitro" mediati da un *meccanismo fisico* sono i seguenti:

<i>Farmaco</i>	<i>Componente</i>	<i>Effetto</i>	<i>Note</i>
Destrano	U-PESO SPECIFICO	aumento	
Mezzi di contrasto	U-PESO SPECIFICO	aumento	
Nitrofurantoina	S-BILIRUBINA	aumento	per concentrazioni ai limiti superiori dell'intervallo terapeutico
Labetalolo	P-CATECOLAMMINE	aumento	effetto causato da alcuni metaboliti del farmaco, sui metodi in fluorimetria e HPLC
Labetalolo	U-CATECOLAMMINE	aumento	effetto causato da alcuni metaboliti del farmaco, sui metodi in fluorimetria e HPLC

Esempi di effetti "in vitro" mediati da un *meccanismo chimico* sono i seguenti:

<i>Farmaco</i>	<i>Componente</i>	<i>Effetto</i>	<i>Note</i>
Cefalosporine	S-CREATININA	aumento	solo sul metodo di Jaffè
Acido ascorbico	U-GLUCOSIO	diminuzione	nei test su striscia
Acido ascorbico	U-EMOGLOBINA	diminuzione	nei test su striscia
Indometacina	S-GLUCOSIO	aumento	del 5% circa con il metodo alla glucosio-deidrogenasi
Carbamazepina	U-17-CHESTEROIDI	aumento	interferenza con la reazione di Zimmerman
alfa-Metildopa	S-GLUCOSIO	diminuzione	nei test su striscia
alfa-Metildopa	S-COLESTEROLO	diminuzione	nei test su striscia
alfa-Metildopa	S-TRIGLICERIDI	diminuzione	nei test su striscia
alfa-Metildopa	S-URATO	diminuzione	nei test su striscia
Destrano	S-PROTEINE	aumento	
Captopril	S-FRUTTOSAMMINE	aumento	

Gli effetti "*in vivo*" possono essere conseguenti a:

- ↪ *effetti secondari dei farmaci*;
- ↪ *blocco o induzione enzimatica*;
- ↪ *interazione tra farmaci*;
- ↪ *effetti di tipo tossico*;
- ↪ *meccanismi complessi*.

Esempi di effetti "in vivo" dovuti a *effetti secondari dei farmaci* sono i seguenti:

<i>Farmaco</i>	<i>Componente</i>	<i>Effetto</i>	<i>Note</i>
Oppiacei	S-AMILASI	aumento	per spasmo dello sfintere di Oddi
Estroprogestinici	S-TIROXINA	aumento	per aumento delle proteine di trasporto, mentre rimane imm modificata la quota libera (fT4)
Corticosteroidi	Sg-LEUCOCITI	aumento	
Tiazidi	S-POTASSIO	diminuzione	
Cefalosporine	P-FATTORE II P-FATTORE VII P-FATTORE X	diminuzione diminuzione diminuzione	per distruzione della flora enterica che sintetizza la vitamina K

Esempi di effetti "in vivo" dovuti a effetti *blocco o induzione enzimatica* sono i seguenti:

<i>Farmaco</i>	<i>Componente</i>	<i>Effetto</i>	<i>Note</i>
Cotrimossazolo	S-TIROXINA	diminuzione	per inibizione della conversione tiroidea dello iodio inorganico nella forma organica
Barbiturati	S-gamma-GT	aumento	per induzione enzimatica
Difenilidantoina	S-gamma-GT	aumento	per induzione enzimatica
Etanolo	S-gamma-GT	aumento	per induzione enzimatica (importante differenziarla dalle due precedenti)

Esempi di effetti "in vivo" dovuti a *interazione tra farmaci* sono i seguenti:

<i>Farmaco</i>	<i>Componente</i>	<i>Effetto</i>	<i>Note</i>
Fenilbutazone	P-FATTORE II P-FATTORE VII P-FATTORE X	diminuzione diminuzione diminuzione	in corso di trattamento con Warfarin, per competizione con il legame proteico
Acido nalidixico	P-FATTORE II P-FATTORE VII P-FATTORE X	diminuzione diminuzione diminuzione	in corso di trattamento con Warfarin, per competizione con il legame proteico
Eritromicina	S-CREATINA CHINASI (CK)	aumento	provoca grave miopatia se somministrata in associazione con lovastatina, inibitore della HMG CoA reductasi
Verapamil	S-DIGOSSINA	aumento	riduce la clearance renale (e non) della digossina

Esempi di effetti "in vivo" dovuti ad *azione tossica* sono i seguenti:

<i>Farmaco</i>	<i>Componente</i>	<i>Effetto</i>	<i>Note</i>
Gentamicina	S-CREATININA	aumento	legata alla nefrotossicità degli aminoglicosidi
Fenotiazine	S-AST S-ALT	aumento aumento	per epatotossicità
FANS	S-AST S-ALT	aumento aumento	per epatotossicità
Litio carbonato	S-AST S-ALT S-CREATINA CHINASI (CK)	aumento aumento aumento	alterazioni provocate da danno miocardico
Amiodarone	S-BILIRUBINA	aumento	per epatotossicità

Esempi di effetti "in vivo" dovuti a *meccanismi complessi*, e non ancora chiariti, sono i seguenti:

<i>Farmaco</i>	<i>Componente</i>	<i>Effetto</i>	<i>Note</i>
Nifedipina	S-AST S-ALT	aumento aumento	non dovuta a tossicità
Litio carbonato	S-CALCIO	aumento	
Clortalidone	S-COLESTEROLO	aumento	aumento del 10% circa
Eritromicina	S-BILIRUBINA	aumento	per colostasi nel 15% dei casi, oltre a lieve epatotossicità

Restano alcune brevi considerazioni sulla *prevalenza* delle alterazioni "inattese" di analisi di laboratorio conseguenti ad effetti dei farmaci. Concorrono a determinare tale prevalenza da un lato il *numero dei soggetti* che stanno assumendo farmaci al momento del prelievo, dall'altro la *sucettibilità individuale*. Il numero dei soggetti che stanno assumendo farmaci al momento del prelievo è sicuramente molto elevato. Basta considerare la seguente tabella, nella quale sono riportati i consumi medi per mille abitanti per giorno, espressi come numero di dosi medie giornaliere del farmaco (DDD/1.000 abitanti/die) dei primi 15 farmaci consumati in Italia durante il primo semestre dell'anno 1999. In altre parole, prendendo ad esempio l'enalapril, il dato di 21,71 indica che ogni giorno, ogni 1.000 abitanti, sono assunte 21,71 (diciamo 22) dosi del farmaco.

<i>Principio attivo</i>	<i>DDD/1.000 abitanti/die</i>	<i>Subtotali</i>
Nitroglicerina	21,91	
Enalapril	21,71	
Acido acetilsalicilico	20,88	
Furosemide	14,25	
Gestodene ed estrogeno (associazioni fisse e sequenziali)	13,78	
Nifedipina	10,34	
Atenololo	9,62	
Isosorbide monoidrato	9,51	
Levotiroxina sodica	9,21	
Digossina	8,36	
Insuline (tutti i tipi)	7,59	
Enalapril e diuretici	7,10	154,26
Amlodipina	19,07	
Nimesulide	17,01	
Lisinopril	7,26	43,34
<b>Totale</b>	197,60	

La somma delle dosi assunte di farmaci presenti in un database sugli effetti dei farmaci che ho compilato ricavandolo dalla letteratura fa 154,2. Se si accetta, cosa che in prima approssimazione appare abbastanza ragionevole, che esista un rapporto 1:1 tra DDD e pazienti che assumono farmaci, ne deriva che il 15,2% delle persone della popolazione generale assume qualcuno di essi. E ancora che il 15,2% delle persone che si presentano per un prelievo assumono uno di questi farmaci. E questo non considerando tutti gli altri farmaci, oltre ai 15 elencati, che vengono assunti, e che possono esercitare effetti sulle analisi di laboratorio.

La suscettibilità individuale, determinata sia dalla componente genetica sia dalla possibile interazione dei farmaci somministrati con altri xenobiotici (additivi alimentari, sostanze assorbite nell'ambiente di lavoro, altri farmaci assunti), può essere molto diversa, ma rappresenta un'area

sostanzialmente inesplorata. Per questo motivo il passaggio dal numero di soggetti che assume un farmaco alla prevalenza delle alterazioni "inattese" di analisi di laboratorio conseguenti ad effetti del farmaco non è a tutt'oggi possibile.

Se non esistono a tutt'oggi statistiche significative sul numero dei piccoli effetti, effetti limitati, ma che possono creare problemi interpretativi (cosa dire di un valore di 50 U/L di AST [GOT], con un intervallo di riferimento fino a 40 U/L, in un soggetto che assume ansiolitici?), tanto meno esistono statistiche in grado di decomporre il contributo delle possibili cause alle modifiche dei risultati delle analisi di laboratorio indotte dai farmaci. Il solo contributo statistico attuale, quello delle reazioni avverse da farmaci segnalate agli organi sanitari nazionali, limitato agli effetti più gravi, insieme alla possibilità che un risultato inatteso sia attribuito ad un errore del laboratorio, concorrono sicuramente a farne sottostimare la prevalenza. La sola strategia efficacemente perseguibile per la loro evidenziazione rimane quindi quella di una attenta analisi dei dati di laboratorio nel momento unico, prezioso e insostituibile, della loro integrazione nel contesto clinico del paziente, che solo il medico curante può effettuare.

Nella seguente tabella sono riportati, a puro titolo esemplificativo, alcuni effetti di farmaci su alcune delle più comuni analisi di laboratorio.

<i>Sistema</i>	<i>Componente</i>	<i>Farmaco</i>	<i>Effetto</i>
U	ACIDO 5-IDROSSIINDOLACETICO	PARACETAMOLO	VT+
		RESERPINA	VV+
U	ACIDO VANILMANDELICO	CLONIDINA	VV-
		METILDOPA (alfa-)	VT+
S	ALANINA AMMINOTRANSFERASI	CARBAMAZEPINA	VV+
		CEFAZOLINA	VV+
		CLOFIBRATO	VV+
		DIAZEPAM	VV+
		FLURAZEPAM	VV+
		LABETALOLO	VV+
		NITROFURANTOINA	VV+
		RANITIDINA	VV+
		VALPROATO	VV+
S	ALBUMINA	IBUPROFENE	VV-
U	ALBUMINA	NIFEDIPINA	VV+
S	AMILASI	CAPTOPRIL	VV+
		CIMETIDINA	VV+
U	AMILASI	CAPTOPRIL	VV+
S	ANTICORPI ANTI-NUCLEO	ACEBUTOLOLO	VV+
		LABETALOLO	VV+

<i>Sistema</i>	<i>Componente</i>	<i>Farmaco</i>	<i>Effetto</i>
S	ASPARTATO AMMINOTRANSFERASI	CEFALOTINA	VV+
		CIMETIDINA	VV+
		ETANOLO	VV+
		IDRALAZINA	VV+
		METILDOPA (alfa-)	VV+
		PROPILTIOURACILE	VV+
		RANITIDINA	VV+
		VALPROATO	VV+
S	BILIRUBINA	AJMALINA	VV+
		AMIODARONE	VV+
		CEFAZOLINA	VV+
		CONTRACCETTIVI ORALI	VV+
		PARACETAMOLO	VV+
		TEOFILLINA	VT+
		VALPROATO	VV+
U	CALCIO	ACETAZOLAMIDE	VV+
S	CALCIO	BARBITURATI	VV-
		DIFENILIDANTOINA	VV-
		IDROCLOROTIAZIDE	VV+
S	CLORURO	ALLOPURINOLO	VT-
S	COLESTEROLO	ACIDO ACETILSALICILICO	VV+
		AMIODARONE	VV+
		CLOFIBRATO	VV+
		ENALAPRIL	VV-
		TIAZIDICI	VV+
S	COLESTEROLO HDL	CIMETIDINA	VV+
		ESTROPROGESTINICI	VV+
		OXPRENOLOLO	VV-
S	CORTISOLO	BARBITURATI	VV-
		CONTRACCETTIVI ORALI	VV+
		LITIO	VV-
S	CREATINA CHINASI	LABETALOLO	VV+
S	CREATININA	ACEBUTOLOLO	VV+
		ALLOPURINOLO	VV+
		CEFALOSPORINE	VT+
		CONTRACCETTIVI ORALI	VV+
		FENOFIBRATO	VV+
		IBUPROFENE	VV+

<i>Sistema</i>	<i>Componente</i>	<i>Farmaco</i>	<i>Effetto</i>
S	FERRO	ALLOPURINOLO	VV-
		ESTROPROGESTINICI	VV+
Pt	FILTRATO GLOMERULARE	CEFALOSPORINE	VV-
		CLONIDINA	VV+
		ENALAPRIL	VV-
S	FOSFATASI ALCALINA	ACIDO ASCORBICO	VT+
		AMIODARONE	VV+
		DIAZEPAM	VV+
		DIFENILIDANTOINA	VV+
		FENOFIBRATO	VV-
		NIFEDIPINA	VV+
		TRIMETOPRIM	VV+
S	FOSFATO	FENOTIAZINE	VT-
		MAGNESIO, IDROSSIDO DI	VV-
		OXPRENOLOLO	VV+
S	GLUTAMMILTRANSFERASI (gamma-)	CLOFIBRATO	VV-
		CONTRACCETTIVI ORALI	VV+
		FENOBARBITAL	VV+
S	IMMUNOGLOBULINA A	AJMALINA	VV+
S	IMMUNOGLOBULINA G	NITROFURANTOINA	VV+
S	IMMUNOGLOBULINA M	DIFENILIDANTOINA	VV-
S	LATTATO DEIDROGENASI	ERITROMICINA	VV+
Sg	LEUCOCITI	DIFENILIDANTOINA	VV-
		FENOBARBITAL	VV-
S	MAGNESIO	CONTRACCETTIVI ORALI	VV-
U	MAGNESIO	DIURETICI	VV+
Sg	TEST DI COOMBS DIRETTO	ACIDO NALIDIXICO	VV+
		METILDOPA (alfa-)	VV+
S	TEST DI COOMBS INDIRETTO	DIFENILIDANTOINA	VV+
S	TRIGLICERIDI	CONTRACCETTIVI ORALI	VV+
		DIAZEPAM	VV+
		PRACTOLOLO	VV+

<i>Sistema</i>	<i>Componente</i>	<i>Farmaco</i>	<i>Effetto</i>
		TEOFILLINA	VV+
S	URATO	AMPICILLINA	VT+
		DICUMAROLO	VV-
		PARACETAMOLO	VT+
S	UREA	ACIDO ACETILSALICILICO	VV+
		CIMETIDINA	VV+
		IBUPROFENE	VV+
		PIROXICAM	VV+
Sg	VES	ALLOPURINOLO	VV+
		NITROFURANTOINA	VV+