

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE POSIBILE ÎN TERAPIA STOMATOLOGICĂ

G. Lăzărescu*, Em. Manolescu**

REZUMAT

Sunt prezentate principalele interacțiuni medicamentoase posibile în terapia stomatologică arătându-se în special riscul rezultat din intervențiile medicației stomatologice cu cele ale medicației recomandate în alte afecțiuni concomitente ale pacientului.

Cuvinte cheie: interacțiuni medicamentoase, mecanismele de producere, accidente terapeutice.

Terapia stomatologică este în general o terapie locală utilizând într-o măsură mai redusă diverse medicamente cu acțiune sistemică. Cu toate acestea unele substanțe cu acțiune generală sunt relativ frecvent folosite de stomatolog spre exemplu: antibiotice, analgezice, antipiretice, antiinflamatoare etc. În alte domenii de terapie (medicină internă, cardiologie, pneumologie etc.) se folosesc frecvent diverse medicații, în foarte multe cazuri administrându-se două sau mai multe medicamente concomitent.

Articolul de față încearcă să atragă atenția asupra posibilității de apariție a unor interacțiuni medicamentoase rezultate din prescrierea de către stomatolog a unor substanțe necesare patologiei stomatologice la unii bolnavi care prezintă și alte afecțiuni (în special de medicină internă) și care primesc pentru acestea diverse ale medicamente. Pot apărea astfel interacțiuni, de cele mai multe ori dezavantajoase, între medicația prescrisă de stomatolog și cea primită de bolnav pentru o altă afecțiune, de obicei cronică. Ținând seama de aceste aspecte medicul stomatolog este obligat să se intereseze dacă bolnavul prezintă o altă afecțiune și ce medicație utilizează.

În articolul de față urmărim să scoatem în evidență astfel de interacțiuni, insistând asupra principalelor medicații utilizate de către stomatolog. Este imposibil a face o listă completă a diverselor situații, încercând doar evidențierea situațiilor mai importante și mai frecvente. Pentru o mai bună înțelegere a interacțiunilor medicamentoase, în general, vom face o trecere în revistă a aspectelor generale insistând și asupra mecanismelor de producere a acestora.

Aspecte generale privind interacțiunile medicamentoase

Administrarea simultană a două sau mai multe medicamente poate determina modificări în intensitatea și tipul efectelor terapeutice sau a efectelor secundare, determinând în consecință rezultate terapeutice favorabile sau, de multe ori, nefavorabile. Interacțiunile sunt de două tipuri:

ABSTRACT

Drug interaction in stomathological therapy

The main possible drug interaction in stomathological therapy are presented, focusing on the resulting risk from other simultaneous diseases in the percent.

Key words: drug interactions and their mechanisms, therapeutical accidents.

- incompatibilități farmaceutice care se produc in vitro, mai ales în cazul asocierilor în soluție a două sau mai multe medicamente.
- interacțiuni farmacologice care se produc în organism.

Aceasta a două categorii, prezentată în continuare, poate interesa toate efectele unui medicament sau numai efectele terapeutice, ori adverse. Interacțiunile farmacologice sunt reprezentate de sinergism, când acțiunile substanțelor asociate se desfășoară în același sens, sau antagonism, când efectele sunt opuse.

Sinergismul, la rândul lui, poate fi de sumare (sau aditiv), când efectul produs prin asociere este aproximativ egal cu suma efectelor produse în administrare separată, sau de potențare când efectul produs prin asociere este mai mare ca suma efectelor în administrarea separată.

Numeroase asocieri sunt utile, în sensul că ameliorează efectul terapeutic și pot reduce efectele adverse. Spre exemplu, utilizarea în amestecurile "antinevralgice" (antialgice) a două sau mai multe analgezice-antipiretice în doze mai mici poate realiza un efect analgezic corespunzător dar, datorită dozelor mai mici, efectele adverse sunt mai reduse.

De cele mai multe ori însă, asocierile pot determina efecte nedorite, imprevizibile, uneori cu consecințe deosebit de grave. Se folosesc frecvent asocieri care nu au nici o justificare putând determina reducerea efectului terapeutic sau să mărească riscul. Astfel, spre exemplu, asocierea unui antibiotic bactericid de tipul penicilinei (betalactamic) cu un antibiotic bacteriostatic de tipul eritromicinei (macrolidic) determinând o reducere a efectului antibacterian. Asocierea de antibiotice în grupul aminoglicozidelor (streptomycină, kanamicina, gentamicina etc.) nu aduce nici un beneficiu terapeutic, în schimb crește riscul de toxicitate acusticovestibulară și renală.

Incidența și gravitatea reacțiilor adverse crește în raport cu numărul de medicamente asociate. Este de reținut că frecvent în serviciile de medicină internă, pediatrie, infecțioase, chirurgicale etc. se folosesc concomitent 4-6 medicamente iar în unele cazuri un bolnav din zece primește peste 10 medicamente iar uneori peste 20 de medicamente.

* Dr. Grigore Lăzărescu - Facultatea de Stomatologie UMF București

** Prof. dr. Emanoil Manolescu - Catedra de Farmacologie - Facultatea de Medicină UMF București

Pe de altă parte, se exgerează încercându-se elaborarea unor liste exhaustive care pot cuprinde și interacțiuni cu semnificații clinice îndoielnice, respectiv interacțiuni posibile teoretic sau demonstrate doar experimental, dar care nu sunt întâlnite în clinică. Practic, nu pot fi prevăzute toate interacțiunile posibile și de aceea este necesar să se evite, pe cât posibil, asocierile, cu excepția unor situații bine justificate, bazate pe scheme terapeutice și date de farmacologie verificate clinic.

Mecanisme de producere a interacțiunilor medicamentoase

1. Mecanisme farmacocinetice

a) Modificarea absorbției intestinale poate fi redusă sau întârziată de prezența alimentelor. Spre exemplu, absorbția tetraciclinei este considerabil redusă în prezența alimentelor, a medicamentelor antiacide sau a preparatelor de fier.

b) Modificarea proceselor de transport în sânge ca urmare a interferențelor asupra proceselor de legare de albuminele plasmatică. Se pot produce astfel deplasări de pe albuminele plasmatică ale unui medicament prin altul, respectiv creșterea concentrației formei libere (active) și creșterea efectului terapeutic sau apariția de efecte toxice.

Exemplul cel mai caracteristic este cel al anticoagulantelor orale (warfarină ș.a.) care se fixează pe albumină în proporție de 90-99%. Asocierea într-un astfel de caz a unei substanțe care are afinitate crescută față de albumină (fenilbutazonă, sulfamide etc.) poate determina o scădere a fixării pe albumină a anticoagulantului, creșterea concentrației formei libere a acestuia și în consecință efecte mai intense, eventual manifestări hemoragice grave. De aceea, în cazul unui bolnav cronic sub tratament cu anticoagulante orale se va ține seama de cele mai mici modificări ale medicației asociate. Spre exemplu, un pacient care este sub tratament cronic cu un anticoagulant de tipul warfarinei pentru o cardiopatie ischemică se prezintă la stomatolog, acesta putând să-i prescrie cotrimoxazol sau un alt medicament cu fixare importantă pe albuminele plasmatică. Ca urmare se poate produce prin deplasarea warfarinei o creștere a concentrației formei libere a acesteia și apariția unor manifestări hemoragice.

c) Modificarea proceselor de metabolizare a medicamentelor poate consta într-o creștere a ratei de metabolizare ca urmare a producerii inducției enzimatică determinată de diferite medicamente, în special de fenobarbital. Ca urmare se poate produce o creștere a ratei de metabolizare a medicamentului asociat, respectiv scăderea activității acestuia. În alte cazuri medicamentul asociat poate determina scăderea ratei metabolice a celui alt medicament, respectiv fenomene cumulative toxice.

d) Modificarea proceselor de eliminare, în special renale, constă mai ales în inhibarea secreției tubulare. Astfel eliminarea digoxinei este inhibată de administrarea concomitentă de chinidină, iar eliminarea litiului este redusă de diuretice prin creșterea reabsorbției tubulare. În alte situații, modificări ale pH-ului urinar pot mări eliminarea prin reducerea reabsorbției tubulare. Spre exemplu, alcalinizarea urinei (bicarbonat de sodiu) mărește eliminarea acidului salicilic.

2. Mecanisme farmacodinamice

Astfel de mecanisme constau de obicei în acțiunea la nivelul receptorilor sau a altor formațiuni. Spre exemplu, un betablokant poate să antagonizeze o substanță adrenergică (adrenalina) ca urmare a acțiunii pe aceiași receptori. O modificare electrolitică, cum este hipopotasemia, determinată de saluretice, mărește toxicitatea cardiotonicelor. Bradicardia determinată de verapamil poate fi considerabil crescută prin asocierea cu un betablokant.

Riscul de hemoragie este crescut în cazul asocierii unui antiinflamator nesteroidian cu un corticoid sau cu un anticoagulant oral (prin mecanisme diferite).

3. Măsurile de prevenire a riscurilor

Medicul stomatolog este obligat să se intereseze în amănunt asupra altor afecțiuni pe care le prezintă pacientul ca și asupra medicației pe care acesta o primește.

Stomatologul este obligat să considere posibilitățile de interacțiune între medicamentul prescris de el și medicamentele primite de pacient ca urmare a recomandărilor făcute de un alt medic (internist etc.).

Cunoașterea compoziției preparatelor formate din asocierea mai multor substanțe.

Evitarea asocierii mai multor medicamente în aceeași soluție (mai ales perfuzii) datorită riscului de incompatibilitate fizică, chimică, sau farmacodinamică.

Tabel cu principalele interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic stomatologic

Tabelul este organizat pe grupe de substanțe mai frecvent folosite în stomatologie (analgezice, antibiotice etc.), menționându-se în dreptul fiecărei asocieri cele mai importante interacțiuni. Tabelul nu cuprinde toate interacțiunile posibile, având doar un caracter orientativ.

Medicamentele sunt menționate cu denumirea comună internațională (D.C.I.). Pentru unele medicamente cu caracteristici comune este menționat grupul din care fac parte (barbiturice, analgezice).

Analgezice - antipiretice (vezi și AINS)

Salicilați (acid acetilsalicilic ș.a.)

În asociere cu:

● Anticoagulante orale

● Corticoizi

● Acid valproic

Consecințe

❖ crește efectul anticoagulant

❖ risc de hemoragii

❖ risc de sângerări digestive

❖ crește efectul acidului valproic

● Heparina	❖ risc de hemoragii
● Antidiabetice orale	❖ scade efectul hipoglicemiant

Paracetamol (acetaminofen)

În asociere cu:	Consecințe
● Alcool cronic	❖ crește hipotoxicitatea paracetamolului
● Zidovudină	❖ crește toxicitatea zidovudinei
● Colestiramina	❖ scade efectul paracetamolului

Pirazoloni (noraminofenazola, propifenazonă ș.a.)

În asociere cu:	Consecințe:
● Preparate de aur	❖ crește medulotoxicitatea
● Cloramfenicol	❖ crește medulotoxicitatea

Anestezice locale

În asociere:	Consecințe:
● Sulfamide	❖ scade efectul antibacterian (procaina, tetracaina)
● Propanololul	❖ crește toxicitatea lidocainei
● Cimetidina	❖ crește toxicitatea lidocainei

Analgezice opioide

În asociere cu:	Consecințe:
● Deprimante centrale	❖ cresc efectul deprimant
● Alcool	❖ cresc efectul deprimant

Antihistaminice H₁

În asociere cu:	Consecințe:
● Alcool	❖ crește efectul deprimant (cu excepția astemizolului)
● Deprimante centrale	❖ crește efectul deprimant
● Anticolinergice	❖ cresc efectele secundare anticolinergice (cu excepția astemizolului)

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (fenilbutazona, indometacina, diclofenac, piroxicam)

În asociere cu:	Consecințe:
● Antihipertensive	❖ reducerea efectului antihipertensiv mai ales pentru indometacina, ibuprofen, naproxen, piroxicam, salicilați în doze mari
● Anticoagulante orale	❖ creșterea efectului anticoagulant în special pentru fenilbutazona, acid acetilsalicinic, acid mefenamic, oxifenbutazona
● Antidiabetice orale	❖ crește efectul hipoglicemiant mai ales la fenilbutazona și derivați

Antibiotice

În asociere cu:	Consecințe:
<i>Aminoglicozide (streptomicina, kanamicina, gentamicina ș.a.)</i>	
● Acid etacrinic	
● Bumetamid	❖ crește ototoxicitatea
● Furosemid	
● Ciclosporină	
● Cefalosporina	❖ crește nefrotoxicitatea
● Cisplatină	
● Tubocurarină	❖ crește efectul curarizant

*Cefalosporine***În asociere cu:**

- Alcool acut
- Aminoglicozide
- Polimixina B
- Colistin
- Saluretice în doze mari
- Anticoagulante

Consecințe:

- ❖ reacție de tip disulfiram mai ales pentru cefamadol
- ❖ crește nefrotoxicitatea
- ❖ risc de sângerare

*Macrolide (eritromicină, claritromicină, azitromicină)***În asociere cu:**

- Anticoagulante orale
- Benzodiazepine
- Carbamazepina
- Ciclosporina
- Digoxina
- Dihidroergotamina
- Teofilina

Consecințe:

- ❖ crește efectul anticoagulant
- ❖ crește efectul benzodiazepinic
- ❖ crește efectul carbamazepinei
- ❖ crește toxicitatea ciclosporinei
- ❖ creșter toxicitatea digoxinei
- ❖ efect vasoconstrictor
- ❖ crește toxicitatea teofilinei

*Cloramfenicol***În asociere cu:**

- Substanțe medulotoxice
- Metotrexat
- Anticoagulante orale
- Sulfamide antidiabetice

Consecințe:

- ❖ crește toxicitatea medulară
- ❖ crește toxicitatea metotrexat
- ❖ crește efectul substanțelor asociate

*Rifampicina***În asociere cu:**

- Anticoagulante orale
- Chinidina
- Ciclosporina
- Cloramfenicol
- Contraceptive orale
- Corticosteroizi
- Digitoxina
- Sulfamide antidiabetice
- Teofilina
- Isoniazida
- Medicamente hepatotoxice

Consecințe:

- ❖ scad efectul medicamentelor asociate
- ❖ scad efectul medicamentelor asociate
- ❖ scad efectul medicamentelor asociate
- ❖ scad efectul medicamentelor asociate
- ❖ scad efectul medicamentelor asociate
- ❖ scad efectul medicamentelor asociate
- ❖ scad efectul medicamentelor asociate
- ❖ scad efectul medicamentelor asociate
- ❖ scad efectul medicamentelor asociate
- ❖ cresc hepatotoxicitatea
- ❖ cresc hepatotoxicitatea

*Tetraciclina***În asociere cu:**

- * Antiacide (Al, Ca, Mg)
- * Calciu oral
- * Colestiramina
- * Fier

Consecințe:

- ❖ scad absorbția tetraciclinei
- ❖ scad absorbția tetraciclinei
- ❖ scad absorbția tetraciclinei
- ❖ scad absorbția tetraciclinei

*Doxiciclina***În asociere cu:**

- Barbiturice
- Carbamazepina
- Fier

Consecințe:

- ❖ scade efectul doxiciclinei
- ❖ scade efectul doxiciclinei
- ❖ scade efectul doxiciclinei și al preparatelor de fier

PRACTICA TERAPEUTICĂ

Flurquinolone (ciprofloxacina, ofloxacina etc.)

În asociere cu:

În asociere cu:	Consecințe:
* Antiacide	❖ scade absorbția chinolonelor
* Teofilina	❖ scade eliminarea teofilinei
* Cafeina	❖ crește toxicitatea cofeinei
* Anticoagulatele orale	❖ scade metabolizarea anticoagulelor
* Rifampicina	❖ scade nivelul plasmatic al chinolonelor

Metronidazol

În asociere cu:

În asociere cu:	Consecințe:
● Alcool acut	❖ reacție de tip disulfiram
● Anticoagulate orale	❖ crește efectul anticoagulant
● Fenitoina	❖ crește toxicitatea fenitoinii

Penicilina

În asociere cu:

În asociere cu:	Consecințe:
● Anticoagulate orale	❖ complicații la doze mari de penicilină i.v.
● Contraceptive orale	❖ scade efectul contraceptiv

Sulfamide - trimetoprim (cotrimoxazol, biseptol)

În asociere cu:

În asociere cu:	Consecințe:
● Anticoagulate orale	❖ crește efectul anticoagulant
● Fenitoina	❖ crește nivelul fenitoinii

Antimicotice - fluconazol (ketoconazol)

În asociere cu:

În asociere cu:	Consecințe:
● Alcool acut	❖ reacție de tip disulfiram
● Antiacide	❖ scade efectul ketoconazolului
● Anticolinergice	❖ scade efectul ketoconazolului
● Ciclosporina	❖ crește toxicitatea ciclosporinei
● Cimetidina	❖ scade efectul ketoconazolului
● Corticosteroizi	❖ crește efectul corticosteroizilor
● Anticoagulate orale	❖ crește efectul anticoagulant

Barbiturice

În asociere cu:

În asociere cu:	Consecințe:
● Acid folic	❖ scade efectul barbituricelor
● Alcool cronic	❖ scade efectul barbituricelor
● Acid valproic	❖ crește efectul barbituricelor
● Alcool acut	❖ crește efectul barbituricelor
● Deprimante centrale	❖ crește efectul barbituricelor
● Anticoagulate orale	❖ scad efectul substanțelor asociate
● Antidepresive	❖ scad efectul substanțelor asociate
● Cloranfenicol	❖ scad efectul substanțelor asociate
● Ciclosporina	❖ scad efectul substanțelor asociate
● Cisplatina	❖ scad efectul substanțelor asociate
● Chinidina	❖ scad efectul substanțelor asociate
● Contraceptive orale	❖ scad efectul substanțelor asociate
● Corticosteroizi	❖ scad efectul substanțelor asociate
● Dizopiramide	❖ scad efectul substanțelor asociate
● Doxiciclina	❖ scad efectul substanțelor asociate
● Nifedipina	❖ scad efectul substanțelor asociate
● Teofilina	❖ scad efectul substanțelor asociate

Benzodiazepine**În asociere cu:**

- Alcool acut
- Deprimante centrale în general
- Diltiazem
- Macrolide
- Cimetidina
- Contraceptive orale
- Disulfiram

Consecințe:

- ❖ crește efectul benzodiazepinelor
- ❖ crește efectul benzodiazepinelor
- ❖ crește efectul benzodiazepinelor
- ❖ crește efectul benzodiazepinelor
- ❖ crește efectul benzodiazepinelor cu excepția oxazepam lorazepam, temazepam
- ❖ crește efectul benzodiazepinelor
- ❖ crește efectul benzodiazepinelor

Simpatomimetice (Adrenalină, noradrenalină, efedrină)

Cantitățile mici injectate cu anestezicul local au în general efecte minime. În cazul aplicării locale de soluții de adrenalină mai concentrate pe mucoasa bucală se pot absorbi cantități mai mari care să producă efecte sistemice, respectiv interacțiuni.

În asociere cu:

- Antidepresive triciclice
- Antihipertensive
- Cardiotonice
- Levodopa
- Teofilină

Consecințe:

- ❖ hipertensiune, aritmii
- ❖ control dificil al T.A.
- ❖ aritmii
- ❖ hipertensiune arterială
- ❖ crește toxicitatea simptomimeticelor (doze mari)

BIBLIOGRAFIE

1. **Goodman and Gilman's:** The pharmacological basis of therapeutics, *Macmillan N.Y.* 1992
2. **Gysling E., Voseh S.:** Interactions medicamenteuses. Bases de la therapeutique medicamenteuse. *Annexe au Compendium Suisse des Medicaments* 1991
3. **Hausten P.D., Horn J.R.:** Drug interactions 6-th Edition, *Lea-Febiger, Philadelphia,* 1989
4. **Manolescu Em., Michaela Constantinidi:**

Interacțiuni medicamentoase, *Terapeutica I*, 1, 48 - 60, 1994

5. **Rizak M.A., Hillman C.D.M. Manuel:** Les interactions medicamenteuses de "Medical Letter", *Ed. Médecine et Hygiene, Geneve* 1985
6. **Stockley I.H.:** Drug interactions, *Blackwell, Scientific Publications, Oxford,* 1981
7. **Stroescu V.:** Bazele farmacologice ale practicii medicale, *Ed. Med.* 1988, București
8. **Rote Liste** 1990, Ed. Center, Aulendorf/Wiirt.