

Meccanismi patogenetici delle reazioni avverse e fattori predisponenti

DOTT.SSA ANNA MARRA



Meccanismi patogenetici

Le ADR riconoscono meccanismi patogenetici differenti (purtroppo non sempre noti) a seconda del tipo di reazione considerata.

- ADR causate dalla **formulazione farmaceutica**
- ADR su base **farmacocinetica**
- ADR su base **farmacodinamica**
- ADR su base **immunologica**

ADR causate dalla formulazione farmaceutica

Le ADR possono derivare dalle caratteristiche della formulazione farmaceutica; possono, infatti, essere presenti eccipienti e veicoli in grado di evocare di per sé una risposta indesiderata da parte del paziente.

Es.

- sulfanilamide
- **tiomersale** nei vaccini (neurotossicità nel caso di somministrazioni multiple e ravvicinate di dosi di vaccino), nel 1999 l'EMEA ha invitato i produttori di vaccini a sostituire il tiomersale, poi nel 2004 sulla base di numerosi studi epidemiologici, ha dimostrato che è da escludere un'associazione tra tiomersale e disturbi neurologici

ADR su base **farmacocinetica**

Si tratta di ADR correlate ad un farmaco presente nell'organismo in concentrazioni superiori (o inferiori es. reazioni di tipo F) a quelle previste per la dose normale..

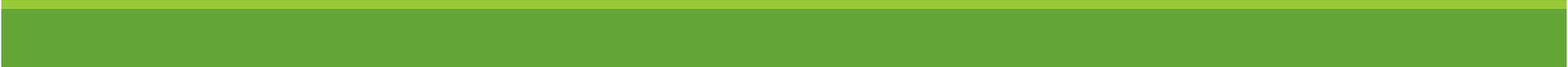
Sono classificabili come di tipo A e sono dose-dipendenti.

Possono verificarsi in seguito a modifiche di ***assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione.***

Tali modifiche possono essere dovute all'azione di ***fattori interni*** (alterazioni parafisiologiche, presenza di patologie, substrato genetico) o ***esterni*** (farmaci, alimenti, sostanze d'abuso)

ADR su base **farmacocinetica**

Assorbimento

- **Formulazione farmaceutica**
 - **Dieta** la presenza di alimenti può influenzare entità e velocità di assorbimento di un farmaco in seguito all'alterazione di: pH gastrico, secrezioni gastroenteriche, motilità e transito intestinale e flusso ematico. I componenti degli alimenti possono inoltre competere con i farmaci per la superficie assorbente
 - **Farmaci**
 - **Presenza/assenza di batteri intestinali**
- 

ADR su base **farmacocinetica** *Distribuzione*

Lo spiazzamento di un farmaco da parte di un altro dal suo sito di legame sulle proteine plasmatiche causa un incremento dei livelli circolanti di farmaco non legato, incrementandone l'effetto farmacologico.

ADR su base **farmacocinetica**

Metabolismo

La maggior parte dei farmaci è metabolizzata a livello epatico. Il metabolismo dei farmaci avviene di norma in due fasi: la prima porta alla modifica di un gruppo funzionale o alla scissione della molecola (reazioni di ossidazione, riduzione, idrolisi); la seconda comporta la coniugazione del metabolita risultante dalla prima fase con un composto endogeno (solfato, ac. Glucuronico ed ac. Acetico)

I principali fattori che possono influenzare il metabolismo sono:

Flusso epatico, malattie epatiche, età, fattori genetici ed interazioni tra farmaci

ADR su base **farmacocinetica**

Metabolismo

- **Flusso Epatico**
- **Malattie epatiche (es. cirrosi molto avanzata)**
- **Età** il metabolismo di alcuni farmaci è condizionato all'età, in particolare nei neonati e nelle persone anziane, nei quali ciò è principalmente dovuto alla ridotta attività degli enzimi microsomiali epatici
- **Fattori genetici**
 - ✓ Acetilazione (acetilatori lenti e rapidi)
 - ✓ Ossidazione (estesi, intermedi, poveri)
 - ✓ Idrolisi (es. apnea prolungata in pazienti sottoposti a blocco con succinilcolina-deficit ipseudocolinesterasi, aumento tossicità di fluorouracile, che determina mielosoppressione e neurotossicità – deficit di diidropirimidina deidrogenasi)

Le interazioni farmacologiche come causa di reazioni avverse da farmaci (ADR)

Per interazione tra farmaci si intende una modificazione **qualitativa e quantitativa** dell'azione di un farmaco causata da altri farmaci contemporaneamente presenti nell'organismo.

Le interazioni tra farmaci rappresentano una causa evitabile di risposte imprevedibili e dannose per l'organismo.



Principali fattori che determinano l'aumento del rischio di interazioni tra farmaci clinicamente significative nella popolazione

- maggiore disponibilità di nuove molecole nell'armamentario farmacologico;
 - aumento del numero di individui esposti a più farmaci contemporaneamente (specialmente anziani), con conseguenze impreviste rispetto agli effetti noti dei farmaci assunti singolarmente;
 - scarse informazioni provenienti dalla sperimentazione clinica pre-registrativa per i nuovi farmaci.
- 

NOTA BENE: non tutte le interazioni tra farmaci sono **cl clinicamente rilevanti**: alcune hanno interesse solo conoscitivo e non influenzano la condotta terapeutica. In taluni casi sono utilizzate anche **a scopo terapeutico** (es. **protamina solfato** per neutralizzare una dose eccessiva di eparina, **naltrexone** per contrastare la paralisi respiratoria indotta da morfina, **acetilcisteina** per il sovradosaggio da paracetamolo).



Rilevanza Farmacologica & Rilevanza Clinica delle Interazioni tra Farmaci

“Quali sono i pazienti o le situazioni in cui un'interazione diventa clinicamente rilevante?”

Fattori di rischio

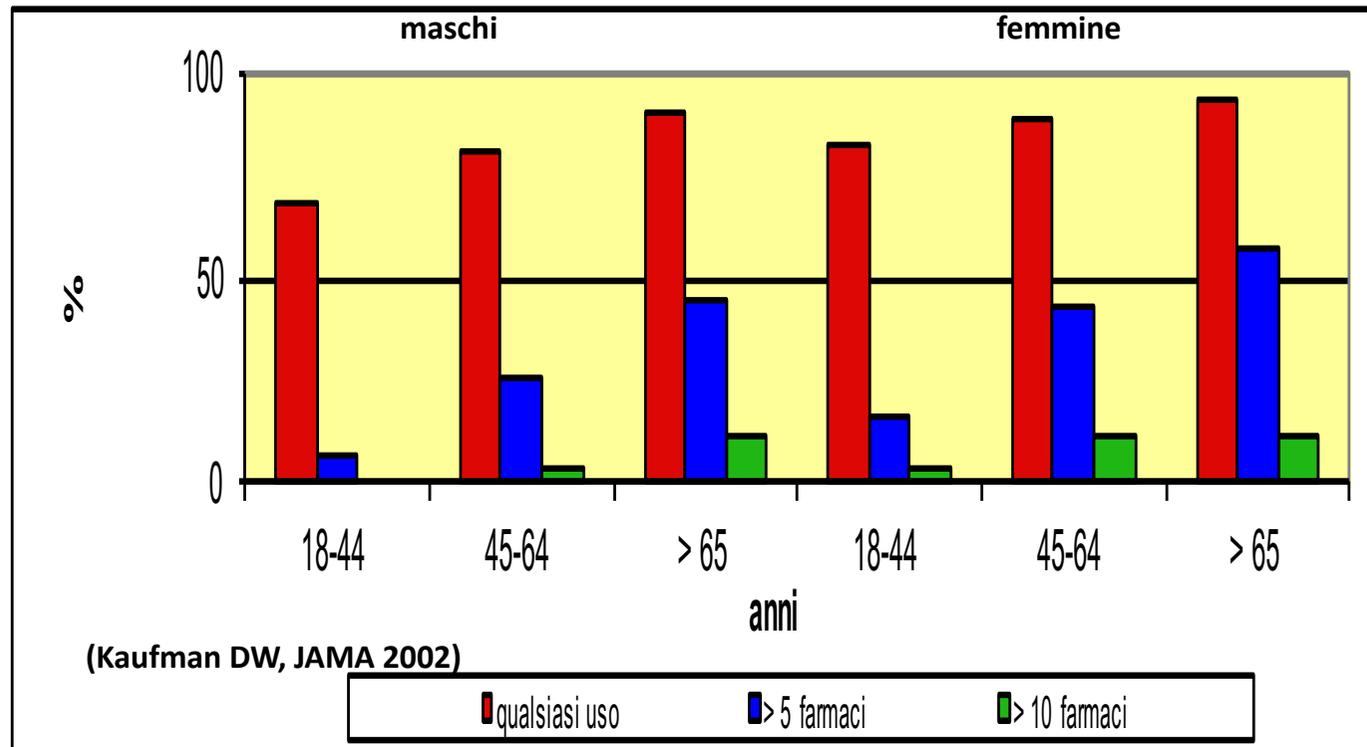
- ✓ numero di farmaci utilizzati (politerapie);
- ✓ durata della terapia con farmaci interagenti;
- ✓ modificazioni fisiologiche;
- ✓ presenza di pluripatologie o patologie cronico-degenerative

Numero di farmaci utilizzati dagli anziani in alcuni paesi europei

Numero medio di farmaci/persona
(età media 74.7 ± 6 anni)

- Svezia **7.6** (SD ± 2.9)
- Danimarca **6.8** (SD ± 2.3)
- Germania **7.5** (SD ± 2.7)
- Portogallo **6.5** (SD ± 2.0)
- Irlanda del Nord **6.2** (SD ± 2.0)
- EIRE **6.6** (SD ± 2.2)

Utilizzo di qualsiasi farmaco (prescrizione e OTC) nella popolazione di diverse età negli USA



Interazioni tra farmaci – rilevanza clinica –

FARMACI CHE POSSONO ESSERE OGGETTO D'INTERAZIONE:

- Curva dose-risposta ripida (un piccolo aumento di dose provoca notevole variazione della risposta)
- Basso indice terapeutico (basso rapporto tra dose massima tollerata e dose efficace)

Es.: anticoagulanti, antiepilettici, aminoglicosidi, digitale, ecc.

FARMACI CHE POSSONO PRECIPITARE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE:

- Alto legame con proteine plasmatiche
 - Induttori-inibitori enzimatici
 - Farmaci che modificano la funzione renale
- 

CLASSIFICAZIONE DELLE INTERAZIONI TRA FARMACI

1. INTERAZIONI CHIMICO-FISICHE DIRETTE
2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE A LIVELLO:
 - 2.1 DELL'ASSORBIMENTO GASTROINTESTINALE
 - 2.2 DEL LEGAME CON LE PROTEINE PLASMATICHE
 - 2.3 DEL METABOLISMO EPATICO
 - 2.4 DELL'ESCREZIONE RENALE
3. INTERAZIONI FARMACODINAMICHE
 - 3.1 DI TIPO RECETTORIALE
 - 3.2 DI TIPO FUNZIONALE

INTERAZIONI TRA FARMACI

1. INTERAZIONI FISICO-CHIMICHE DIRETTE

INTERAZIONI FARMACEUTICHE

Interazioni fisico-chimiche tra un farmaco e la soluzione per infusione endovenosa oppure tra due farmaci nella stessa soluzione

Le interazioni farmaceutiche sono troppo numerose per essere tenute presenti a mente: è opportuno disporre di repertori *ad hoc* o consultare un farmacista ospedaliero esperto.

2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE A LIVELLO:

2.1 DELL'ASSORBIMENTO GASTROINTESTINALE

di tipo diretto:

- per interazioni fisico-chimiche dirette nella cavità gastrica o intestinale prima che abbia luogo l'assorbimento

Esempio:

legame tra tetraciclina e Ca^{++} o un altro catione metallico

- per un'influenza sui fattori che condizionano l'assorbimento

Esempio 1:

un farmaco parasimpaticolitico (o con effetti collaterali atropinosimili, come un antidepressivo triciclico) rallenta la motilità gastrointestinale e può ridurre l'assorbimento di un altro farmaco contemporaneamente somministrato.

Esempio 2:

Un farmaco antiacido può ridurre l'assorbimento di un altro farmaco di natura acida, perché l'elevazione del pH aumenta la ionizzazione di quest'ultimo.

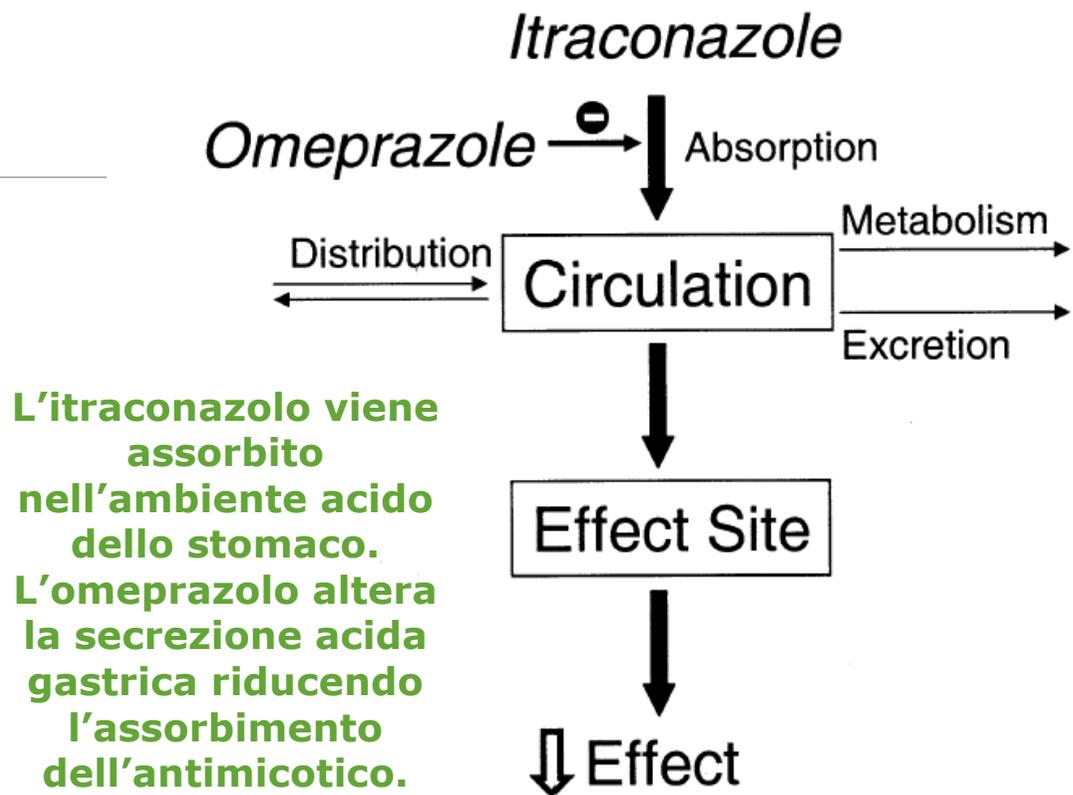


Figure 1. The omeprazole-itraconazole interaction is caused by a pharmacokinetic mechanism at the level of itraconazole absorption.

2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE A LIVELLO:

2.2 DEL LEGAME CON LE PROTEINE PLASMATICHE

Per molti farmaci (di natura acida), una quota percentuale si lega reversibilmente alle proteine plasmatiche.

La quota legata è:

- in equilibrio con la quota non legata;
- transitoriamente esclusa dall'attività farmacologica sui siti bersaglio e dai processi di biotrasformazione;
- suscettibile di spiazzamento da parte di un altro farmaco che sopraggiunge nel compartimento plasmatico, se quest'ultimo ha un'affinità maggiore del primo per le proteine plasmatiche.

Lo spiazzamento di un farmaco ad opera di un altro ha rilevanza clinica solo se il farmaco interessato:

- è legato in alta percentuale (> 90%);
- ha un volume apparente di distribuzione basso.

2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE A LIVELLO:

2.2 DEL LEGAME CON LE PROTEINE PLASMATICHE

Farmaci importanti che più frequentemente sono oggetto di spiazzamento

- Warfarin: legame 99% - volume apparente di distribuzione 9 litri
- Fenitoina: legame 90% - volume apparente di distribuzione 35 litri
- Tolbutamide: legame 96% - volume apparente di distribuzione 10 litri

Farmaci che più frequentemente sono causa di spiazzamento

- Sulfamidici
- Salicilati
- Valproato (spiazza specificamente la fenitoina)

2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE A LIVELLO:

2.3 DEL METABOLISMO EPATICO

2.3.1 DA ACCELERAZIONE DEL METABOLISMO

- Molti farmaci e molte sostanze presenti nell'ambiente (insetticidi, erbicidi) sono in grado di indurre la sintesi degli enzimi farmacometabolizzanti, soprattutto quelli del reticolo endoplasmatico liscio degli epatociti.

- L'induzione fa aumentare il metabolismo non solo dell'agente induttore, ma anche di altri farmaci contemporaneamente somministrati e quello di sostanze endogene (cortisolo, bilirubina, steroidi sessuali).

- L'induzione enzimatica regredisce sospendendo la somministrazione del farmaco induttore.

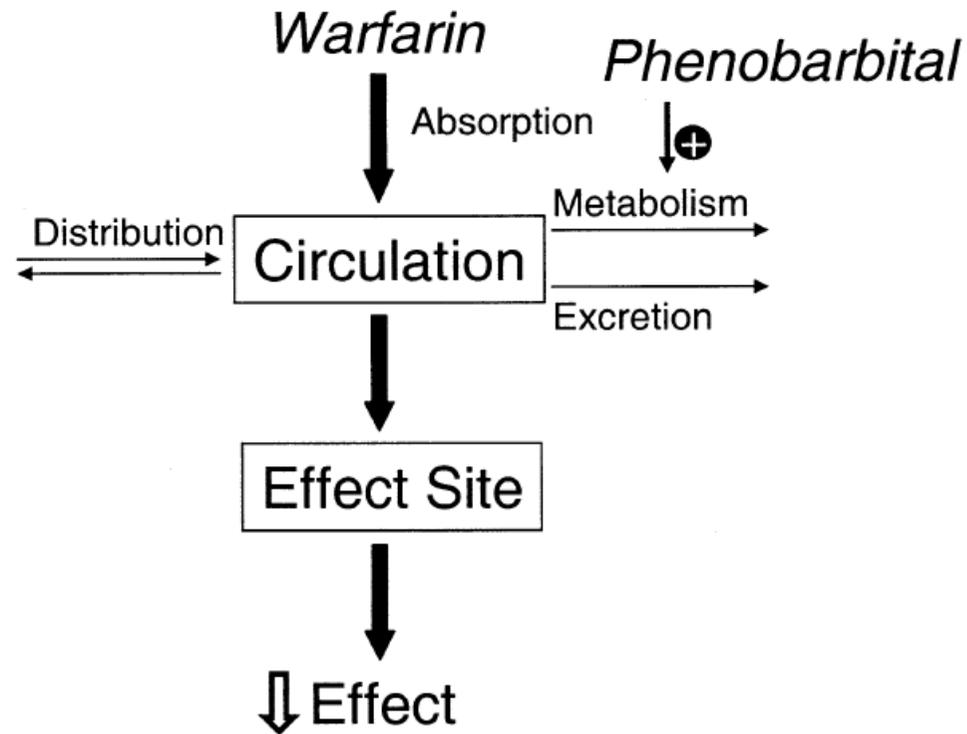


Figure 5. The warfarin-phenobarbital interaction is caused by a pharmacokinetic mechanism at the level of warfarin inactivation.

2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE A LIVELLO:

2.3 DEL METABOLISMO EPATICO

2.3.1 DA INIBIZIONE DEL METABOLISMO

- Farmaci come l'eritromicina ed il ketoconazolo inibiscono alcuni isoenzimi del citocromo P₄₅₀ e riducono il metabolismo di numerosi altri farmaci, aumentandone e/o prolungandone gli effetti.

- L'allopurinolo è un inibitore della xantina ossidasi e riduce la formazione di acido urico e per questo motivo è usato nel trattamento della gotta. L'inibizione della xantina ossidasi, peraltro, riduce il metabolismo di farmaci antitumorali come la 6-mercaptopurina e l'azatioprina, con conseguente aumento dei loro effetti.

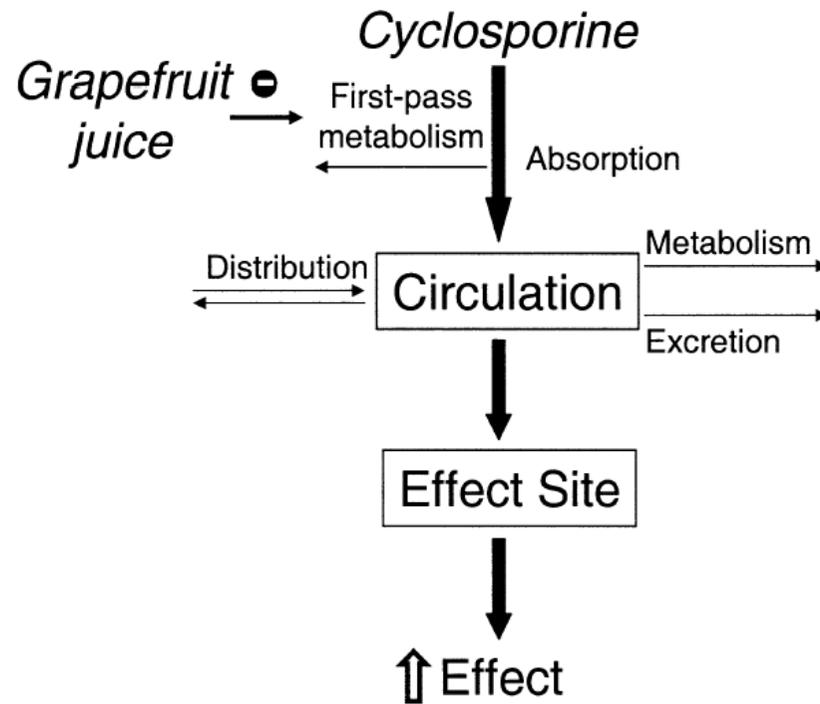


Figure 3. The cyclosporine–grapefruit juice interaction is caused by a pharmacokinetic mechanism at the level of cyclosporine first-pass metabolism.

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2004;2:725–730

2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE A LIVELLO:

2.4 DELL'ESCREZIONE RENALE

2.4.1 INFLUENZA SULLA DIFFUSIONE PASSIVA

Il pH delle urine e il pK_a di un farmaco influenzano il riassorbimento tubulare del farmaco stesso e quindi la sua velocità di escrezione.

L'escrezione di un farmaco di natura acida (per es., fenobarbital) può risultare marcatamente aumentata dalla somministrazione di bicarbonato di sodio, mentre l'escrezione di un farmaco a carattere basico (per es., chinidina) può venire diminuita.

L'opposto accade con la contemporanea somministrazione di un acidificante delle urine.

2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE A LIVELLO:

2.4 DELL'ESCREZIONE RENALE

2.4.1 INFLUENZA SUI MECCANISMI DI TRASPORTO ATTIVO

- Esistono due sistemi di trasporto attivo a livello tubulare, uno per gli acidi e uno per le basi.
- Entrambi i sistemi sono relativamente non selettivi: ioni organici di uguale carica competono per il trasporto.
- Entrambi i sistemi sono bidirezionali e alcuni farmaci sono sia secreti sia riassorbiti attivamente. Per la maggior parte degli ioni esogeni il processo è prevalentemente secretorio.

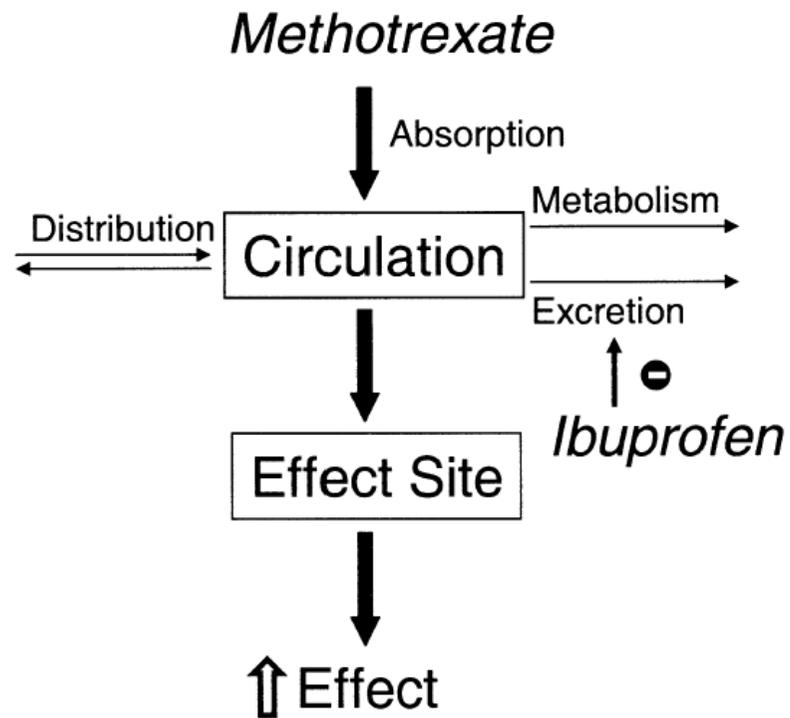


Figure 2. The methotrexate-ibuprofen interaction is caused by a pharmacokinetic mechanism at the level of methotrexate excretion.

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2004;2:725-730

3. INTERAZIONI FARMACODINAMICHE

3.1 DIRETTE

3.1.1 antagonismo sullo stesso sito d'azione
(antagonismo recettoriale)

3.1.2 sinergismo sullo stesso sito d'azione
(sinergismo recettoriale - per es. aumento dell'affinità del farmaco B ad opera del farmaco A)

3.1.3 sommazione o sinergismo di effetti simili su siti d'azione differenti (sinergismo funzionale)

3.2 INDIRETTE

un effetto farmacologico, terapeutico o tossico del farmaco responsabile (A) altera in qualche modo l'effetto farmacologico o tossico del farmaco interessato (B), ma i due effetti non sono correlati tra loro

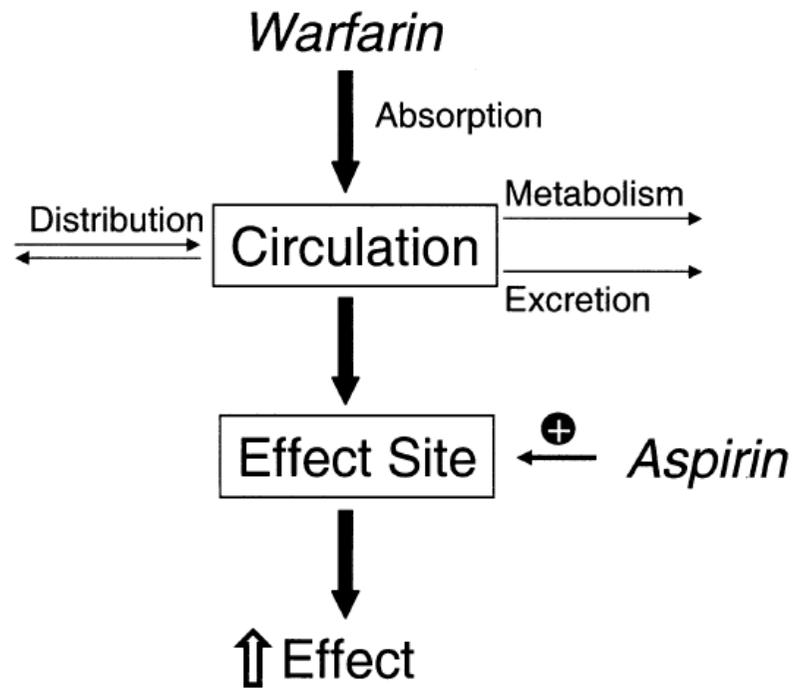


Figure 6. The warfarin-aspirin interaction is caused by a combination of pharmacodynamic mechanisms that result in greater anticoagulant effects.

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2004;2:725-730

Altri fattori da considerare per una valutazione critica di possibili interazioni

- Durata della terapia
 - Età
 - Patologie concomitanti (epatiche, renali)
 - Variabilità farmacogenetica
- 

Casi recenti

Interazione farmacologica tra
antidepressivi SSRI e
tamoxifene



Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study

Catherine M Kelly, medical oncology fellow,^{1,5} David N Juurlink, division head, clinical pharmacology,^{1,2,3,4,5,7} Tara Gomes, epidemiologist,⁷ Minh Duong-Hua, analyst,⁶ Kathleen I Pritchard, professor,^{12,3,5} Peter C Austin, senior statistician,^{5,7} Lawrence F Paszat, senior scientist^{1,2,3,5,7}

BMJ *BMJ* 2010;340:c693

ABSTRACT

Objective To characterise whether some selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants reduce tamoxifen's effectiveness by inhibiting its bioactivation by cytochrome P450 2D6 (CYP2D6).

Design Population based cohort study.

Participants Women living in Ontario aged 66 years or older treated with tamoxifen for breast cancer between 1993 and 2005 who had overlapping treatment with a single SSRI.

continua

WHAT THIS STUDY ADDS

Use of paroxetine (a potent, irreversible CYP2D6 inhibitor) during tamoxifen treatment is associated with an increased subsequent risk of death due to breast cancer in a fashion that correlates with the duration of combined use.

We estimate that treatment with paroxetine for 41% of tamoxifen therapy (the median in our study) could result in one additional breast cancer death at five years for every 20 women so treated.

Implicazioni per la pratica clinica:

- ✓ i nostri risultati hanno implicazioni importanti nella pratica clinica, in considerazione **del frequente ricorso** alla terapia combinata tra SSRI e tamoxifene;
- ✓ la prevalenza della depressione nelle donne con carcinoma mammario **è doppia** rispetto alla popolazione generale femminile ed è molto alta al **momento della diagnosi**;
- ✓ nel nostro campione, **il 30% delle donne** in trattamento con tamoxifene ha ricevuto un SSRI e la **paroxetina** è stato il farmaco più comunemente utilizzato.

Conclusioni dello studio

- ✓ I nostri risultati indicano che la scelta dell'antidepressivo **SSRI** può influire **significativamente** sulla **sopravvivenza** nelle donne con carcinoma mammario
 - ✓ la nostra osservazione è coerente con il ruolo **critico del CYP2D6** nell'attivazione metabolica del tamoxifene ed evidenzia una interazione farmacologica **molto comune, generalmente non individuata e completamente evitabile**
 - ✓ il tamoxifene è una terapia **essenziale** nel trattamento del carcinoma mammario con **recettori per gli estrogeni positivi**, indipendentemente da età e stadio della malattia
 - ✓ se è necessaria la prescrizione concomitante di un SSRI, utilizzare le molecole note per non **interagire con il CYP2D6**.
- 

Le interazioni
farmaco-cibo

Un rischio sotto
stimato



Assorbimento di farmaci e cibo

I cibi particolarmente ricchi di grassi rallentano lo svuotamento gastrico



eritromicina, lovastatina

La secrezione acida riduce la biodisponibilità di farmaci acido-labili



eritromicina, azitromicina, ampicillina

Il latte ed i suoi derivati aumentano il pH gastrico



ciprofloxacina, difosfonati



Interazioni con il succo di pompelmo



Il consumo abituale di succo di pompelmo è stato associato a livelli diminuiti di glucosio a digiuno, colesterolo totale nel siero e di trigliceridi.

Il succo di pompelmo è in grado di inibire fortemente l'enzima CYP3A4, enzima che metabolizza un gran numero di farmaci.

E' stato dimostrato che l'assunzione di 200 ml di succo di pompelmo per 3 volte al giorno per 3 giorni di seguito aumenta di 16 volte la concentrazione ematica di simvastatina → RABDOMIOLISI

Classe di farmaci	Principio attivo	Assunzione consigliata	Interazioni
Antidolorifici	Paracetamolo	Assumere lontano dai pasti	Ridotto assorbimento in presenza di cibo
Analgesici narcotici	Paracetamolo/ codeina	Assumere a stomaco pieno	Riduzione degli effetti collaterali
Analgesici	Paracetamolo/ butalbital/caffeina	Non assumere alcolici	Aumento della sedazione
FANS	Aspirina Ibuprofene Ketoprofene Diclofenac Piroxicam	Assumere a stomaco pieno e non bere alcolici	Gastrotossici. L'alcol aumenta il rischio di sanguinamento gastrico e la tossicità epatica
FAS	Metilprednisolone Prednisone Betametasona	Assumere a stomaco pieno	Riduzione della tossicità
Broncodilatatori	Teofillina Salbutamolo	Un pasto ricco di grassi ne aumenta l'assorbimento, i carboidrati lo riducono	L'assunzione di alcol ne aumenta gli effetti collaterali
Antiparkinsoniani	Levodopa	Evitare cibi proteici e integratori di vitamina B6. Evitare assunzione con fibre insolubili	Ridotto assorbimento

Classe di farmaci	Principio attivo	Assunzione consigliata	Interazioni
Antibiotici chinolonici	Ciprofloxacina Norfloxacina Levofloxacina	Assumere lontano da latte e derivati	Reazioni di complessazione con ioni Ca^{++}
Antibiotici beta-lattamici	Ampicillina Amoxicillina Amoxicillina + ac.clavulanico	Assumere a stomaco vuoto	Farmaci distrutti in ambiente acido
Macrolidi	Azitromicina Clarithromicina Eritromicina	Assumere a stomaco vuoto	Ridotto assorbimento in presenza di cibo
Cefalosporine	Cefalime Cefalexina Cefaclor	Assumere a stomaco pieno	Aumentato assorbimento
Tetracicline	Misociclina Tetraciclina	Assumere a stomaco vuoto ed evitare antiacidi e integratori di vitamina o ferro	Interferenza con l'assorbimento
Farmaci per osteoporosi	Alendronato Difosfonato Risidronato	Stomaco vuoto, deglutire con acqua	Assorbimento ridotto con qualsiasi cibo o bevanda
Antivirali	Saquinavir Indinavir	Assumere a stomaco pieno	Ridotto assorbimento a digiuno

Classe di farmaci	Principio attivo	Assunzione consigliata	Interazioni
Immuno-soppressori	Ciclosporina	Assumere a stomaco vuoto, evitare succhi di frutta	Assorbimento alterato. Danni renali
Antistaminici	Difenidramina Cetirizina Levocetirizina Clorfeniramina	Nessuna interazione con cibo	L'alcol può aumentare la sedazione
Antimicotici	Itraconazolo Griseofulvina	Assumere a stomaco pieno	Aumentata attività in presenza di cibo
Antimicotici	Ketoconazolo	Assumere a stomaco vuoto	Ridotto assorbimento in presenza di cibo
Tranquillanti	Benzodiazepine	Evitare alcolici	Aumento della sedazione
Inibitori di pompa	Omeprazolo Pantoprazolo Esomeprazolo Lansoprazolo	Assumere a stomaco vuoto	Assorbimento ritardato in presenza di cibo

Classe di farmaci	Principio attivo	Assunzione consigliata	Interazioni
Antineoplastici	Estramustine Melphalan Methotrexate Mercaptopurine	Assumere a stomaco vuoto	Ridotto assorbimento in presenza di cibo
Antiepilettici	Carbamazepina	Mantenere un rapporto costante con i pasti	Assorbimento aumentato dalla bile
Anti-micobatteri	Isoniazide	Non assumere con tiramina	Ipertensione e cefalea
Farmaci tiroidei	Levotiroxina	Assumere a stomaco vuoto	Ridotto assorbimento in presenza di cibo
Anticoagulanti	Ticlopidina	Assumere a stomaco pieno	Riduzione degli effetti collaterali
Anticoagulanti	Warfarin	Evitare alimenti ricchi di vit. K (vedi testo), alcolici	Variazioni nell'attività
Antiepilettici	Acido valproico	Assumere a stomaco pieno	Riduzione degli effetti collaterali in presenza di cibo

Classe di farmaci	Principio attivo	Assunzione consigliata	Interazioni
Ipoglicemizzanti orali	Metformina	Mantenere un rapporto costante con i pasti	Variazioni nell'assorbimento e nella tossicità
Digitalici	Digossina	Evitare latte e derivati, evitare cibi ricchi di fibre	Scarso assorbimento e perdita di potassio
Antiaritmici	Amiodarone	Evitare il succo di pompelmo	Tossicità epatica e tiroidea
Antistaminici sui recettori H2	Cimetidina Famotidina Ranitidina	Evitare bevande alcoliche, caffeina e cibi ricchi di proteine. Assumere indipendentemente dai pasti	Nessuna interazione con il cibo
Inibitori HMG-CoA reduttasi	Simvastatina Lovastatina	Evitare il succo di pompelmo. La lovastatina va assunta dopo il pasto serale per aumentarne l'assorbimento	Cefalea, epatopatia, disturbi gastrointestinali
	Pravastatina Atorvastatina Fluvastatina	Non sono state riportate interazioni con succo di pompelmo	

Classe di farmaci	Principio attivo	Assunzione consigliata	Interazioni
Beta bloccanti	Metoprololo Aterololo Propranololo Carvedilolo	Assumere a stomaco pieno	Il cibo evita una esagerata riduzione pressoria
Calcio antagonisti	Amlodipina Nifedipina Nitrendipina	Evitare il succo di pompelmo	Incremento concentrazione ematica. Tossicità cardiaca
ACE inibitori	Enalapril Captopril Lisinopril Ramipril	Preferibilmente a stomaco vuoto. Evitare cibi e integratori a base di potassio	Il cibo ne riduce l'assorbimento. Questi farmaci possono aumentare la concentrazione di potassio nel sangue
Diuretici	Furosemide Idroclorotiazide Triamterene + Idroclorotiazide	Preferibilmente a stomaco pieno	Il cibo ne riduce la tossicità
Diuretici Risparmiatori di K ⁺	Triamterene (senza idroclorotiazide) spironolattone	Evitare cibi e integratori a base di potassio. Il ritardo dello svuotamento gastrico facilita la dissoluzione dello spironolattone	Iperkalemia