

I quaderni della professione - n. 7

FABRIZIO MONTAGNA

EFFETTI INDESIDERATI E INTERAZIONI DEI FARMACI SISTEMICI IN ODONTOIATRIA

PRIMA PARTE

**ASSOCIAZIONE
NAZIONALE
DENTISTI
ITALIANI**



Edizioni Promoass

Omnia venenum sunt: nec sine venenum quicquam existit. Dosis sola facit, ut venenum non fit

Qualsiasi sostanza è velenosa e nessuna è priva di capacità venefica. È la dose che fa la sostanza non velenosa

(Filippo Aurelio Teofrasto Bombasto von Hohenheim, noto con lo pseudonimo di Paracelso, 1493-1541)

*Si vis sanari de morbo nescio quali,
Accipias herbam, sed quam vel nescio qualem,
Ponas nescio quo, sanabere nescio quando*

Se vuoi guarire di questo male che non so cosa sia, prendi una certa erba, ma non so se questa o quella, applicala non so dove, e guarirai ma non so quando.

(Anonimo, Satira contro i medici)

Una medicina è una sostanza che iniettata in un ratto produce un articolo
(A. Bloch, Secondo libro di Murphy)

FABRIZIO MONTAGNA

**EFFETTI INDESIDERATI
E INTERAZIONI
DEI FARMACI
SYSTEMICI
IN ODONTOIATRIA**

PRIMA PARTE



**ASSOCIAZIONE
NAZIONALE
DENTISTI
ITALIANI**

Edizioni Promoass

AUTORI e COLLABORATORI

Luigi Mario Daleffe

Laurea in Medicina e Chirurgia
Diploma di Specializzazione in Odontostomatologia

Prof. G. Ferronato

Laurea in Medicina e Chirurgia
Diploma di Specializzazione in Odontostomatologia
Diploma di Specializzazione in Chirurgia Plastica e Ricostruttiva
Diploma di Specializzazione in Chirurgia Maxillo-Facciale
Cattedra e Unità Operativa di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Università degli Studi di Padova
Direttore della Scuola di Specializzazione di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Università degli Studi di Padova
Direttore della Scuola di Specializzazione di Ortognatodonzia dell'Università degli Studi di Padova

Fabrizio Montagna

Laurea in Medicina e Chirurgia
Diploma di Specializzazione in Odontostomatologia
Diplome d'Université en Orthodontie
Université de Nantes
Professore a contratto nel corso di laurea in Odontoiatria e nella scuola di specializzazione in Chirurgia Maxillo-Facciale e in Ortognatodonzia dell'Università degli Studi di Padova

Aldo Nobili

Laurea in Medicina e Chirurgia
Diploma di Specializzazione in Odontostomatologia

Marco Lorenzo Scarpelli

Laurea in Medicina e Chirurgia
Diploma di Specializzazione in Odontostomatologia

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compreso i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati.

Per informazioni, richieste e distribuzione del volume rivolgersi a:
EDIZIONI PROMOASS, via Savoia 78, 00198 Roma - Tel. 06 8411482

Della stessa Casa Editrice:

- *Prevenzione delle infezioni in odontoiatria: epatiti e Aids*, MONTAGNA F., Promoass 1996
- *La responsabilità nella professione odontoiatrica*, MONTAGNA F., DE LEO D., CARLI O., Promoass 1997
- *Il trattamento odontoiatrico del paziente con patologia cardiovascolare*, MONTAGNA F., Promoass 1998
- *Il trattamento odontoiatrico del paziente in gravidanza, nei primi anni di vita e disabile*, MONTAGNA F., FERRO R., Promoass 1999
- *Il trattamento odontoiatrico del paziente con allergia, patologia renale e gastrointestinale*, MONTAGNA F., SMACCHIA C., Promoass 1999
- *Patologia orale orientata per problemi: diagnosi differenziale e terapia*, MONTAGNA F., FERRONATO G., MARTINELLI F., Promoass 2000
- *Il trattamento odontoiatrico del paziente con patologia broncopolmonare, neurologica e psichiatrica*, MONTAGNA F., FERRONATO G., MARTINELLI F., Promoass 2000
- *Formulario di terapia farmacologica per l'odontoiatra. Linee ragionate di terapia per gruppo Anatomico Chimico Terapeutico (ATC)*, MONTAGNA F., FERRONATO G., Promoass 2000
- *Formulario di terapia farmacologica per l'odontoiatra. Linee ragionate di terapia per patologia odontostomatologica e emergenza*, MONTAGNA F., FERRONATO G., Promoass 2000

La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze in odontoiatria soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e ne consegue la necessità di un continuo aggiornamento dei parametri diagnostici e terapeutici. Le indicazioni e le dosi dei farmaci citati in questo manuale riportano le raccomandazioni riportate nella letteratura internazionale; particolare cura è stata posta nel controllo dei dosaggi che, quando non diversamente specificato, si intendono espressi per un paziente adulto, normopeso, in assenza di controindicazioni e interazioni. Poiché non è esclusa la possibilità di qualche errore; si consiglia al lettore di verificare attentamente se le indicazioni riportate nel testo abbiano mantenuto la loro validità al momento di una futura consultazione; di prendere, inoltre, visione del foglietto illustrativo che accompagna ogni preparazione farmaceutica.

INDICE PARTE PRIMA

1. LE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI

1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA	pag.	7
1.2 CLASSIFICAZIONE	pag.	7
1.2.1 Reazioni di tipo A	pag.	8
1.2.1.1 <i>Sovradosaggio</i>	pag.	8
1.2.1.2 <i>Effetto collaterale</i>	pag.	8
1.2.1.3 <i>Effetto secondario</i>	pag.	8
1.2.1.4 <i>Intolleranza</i>	pag.	9
1.2.1.5 <i>Tolleranza</i>	pag.	9
1.2.1.6 <i>Farmacodipendenza</i>	pag.	9
1.2.1.7 <i>Mutagenicità (genotossicità)</i>	pag.	9
1.2.1.8 <i>Interazioni farmacologiche</i>	pag.	9
1.2.2 Reazioni di tipo B	pag.	10
1.2.2.1 <i>Idiosincrasia</i>	pag.	10
1.2.2.2 <i>Allergia e reazioni autoimmuni</i>	pag.	11
1.2.2.3 <i>Reazioni pseudoallergiche (PAR) o anafilattoidi</i>	pag.	11
1.3 CONSIDERAZIONI	pag.	11
1.4 FARMACOVIGILANZA	pag.	13
1.4.1 Controllo della sicurezza di un farmaco	pag.	13
1.4.2 Legislazione	pag.	13
1.4.2.1 <i>Note nella compilazione del modello A</i>	pag.	14

2. SCHEDE

2.1 ANALGESICI NARCOTICI	pag. 17
2.1.1 Introduzione	pag. 17
2.1.2 Effetti indesiderati e controindicazioni	pag. 17
2.1.3 Precauzioni e avvertenze	pag. 18
2.1.4 Interazioni farmacologiche	pag. 18
2.2 ANESTETICI LOCALI E VASOCOSTRITTORI	pag. 19
2.2.1 Anestetici locali	pag. 19
2.2.2 Vasocostrittori	pag. 21
2.3 ANTIBIOTICI	pag. 24
2.3.1 Introduzione	pag. 24
2.3.2 Effetti indesiderati e controindicazioni	pag. 24
2.3.3 Precauzioni e avvertenze	pag. 26
2.3.4 Prevenzione degli effetti gastrointestinali	pag. 26
2.3.5 Uso in gravidanza, allattamento ed età infantile	pag. 26
2.3.6 Interazioni farmacologiche	pag. 26
<i>Bibliografia</i>	pag. 31

GLI EFFETTI INDESIDERATI DEI FARMACI SISTEMICI UTILIZZATI IN ODONTOIATRIA

1. LE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI

1.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

In farmacologia clinica i farmaci sono classificati sulla base del loro uso terapeutico, riconducibile ad un loro particolare effetto sull'organismo. In realtà, poiché nessun farmaco esercita solamente un'unica azione, si distinguono gli effetti in due categorie:

- gli effetti utili o terapeutici
- gli effetti indesiderati o tossici

Gli effetti indesiderati sono manifestazioni patologiche clinicamente eterogenee, che possono interessare qualsiasi organo o apparato, indotte dall'assunzione di un farmaco.

I termini effetti indesiderati, reazioni tossiche, reazioni nocive, effetti collaterali, reazioni avverse ai farmaci (adverse drug reaction, ADR) vengono usati, nella pratica clinica, come sinonimi.

Con l'aumento del numero dei prodotti farmaceutici, sono aumentate contemporaneamente frequenza e varietà delle ADR; la cui frequenza nella popolazione generale è stimabile attorno al 2-5%, ma tale dato è certamente da considerarsi sottostimato a causa della difficoltà di una corretta raccolta dei dati soprattutto per le forme di patologia più banali conseguenti ad autoprescrizione.

Inoltre ancora oggi le reazioni avverse ai farmaci ricevono scarsa segnalazione; anche se sono spesso conosciute e prevedibili ed esiste un preciso obbligo di denuncia da parte dei medici (farmacovigilanza).

Per i pazienti ospedalizzati, quindi seguiti con maggior at-

tenzione dal personale sanitario, i dati statistici sono più attendibili e recenti lavori di matanalisi ha mostrato che il 6-7% dei pazienti ricoverati soffre di ADR. Inoltre le reazioni indesiderate da farmaci causano il 4-5% dei ricoveri, dei quali il 15% è costituito da reazioni gravi e il 27% avrebbe potuto essere evitato con una prudente scelta dei farmaci. Globalmente il fenomeno rappresenta il 7% dei costi ospedalieri.

La probabilità di effetti indesiderati aumenta con l'utilizzo di terapie polifarmacologiche e risulta del 5% quando vengono somministrati meno di sei farmaci e supera il 40% quando i farmaci sono più di 15.

Peraltro è da notare che un piccolo gruppo di farmaci di largo consumo è responsabile del 90 % di tutti gli effetti indesiderati (aspirina, FANS, digossina, anticoagulanti, diuretici, antibiotici, steroidi, e agenti ipoglicemizzanti orali, insulina).

1.2 CLASSIFICAZIONE

Per un inquadramento generale delle ADR sono state proposte varie classificazioni in rapporto con la clinica o il meccanismo patogenetico; la distinzione più pratica e tradizionalmente utilizzata, appare la suddivisione in due categorie tipo A e tipo B (tabella 1).

Un diverso sistema di facile memorizzazione è costituito dalla una classificazione alfabetica in categorie, come nell'acrostico della tabella 2; che considera, oltre la suddivisione in categorie, anche la modalità e il periodo di insorgenza.

Tabella 1
CLASSIFICAZIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI DEI FARMACI

PREVEDIBILI (tipo A, 80%)		IMPREVEDIBILI (tipo B, 20%)	
Sovradosaggio	Farmacodipendenza	Allergia	Reazione autoimmune
Absolute	Psicologica	Ipersensibilità tipo I (<i>immediata</i>)	Idiosincrasia
Relativo	Fisica (sindrome da privazione)	Ipersensibilità tipo II (<i>citotossica</i>)	Pseudoallergia (<i>reazione anafilattoide</i>)
Effetto collaterale	Mutagenicità (<i>genotossicità</i>)	Ipersensibilità tipo III (<i>da immunocomplessi</i>)	
Effetto secondario	Teratogenicità	Ipersensibilità tipo IV (<i>cellulo-mediata</i>)	
	Carcinogenicità		
Intolleranza	Interazione tra farmaci		
Tolleranza			

Tabella 2
CLASSIFICAZIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI DEI FARMACI

ACROSTICO	EFFETTO	DEFINIZIONE	ESEMPIO
A	<i>Aumentato</i>	Effetti prevedibili, dose correlati, comuni, raramente gravi	Reazioni tossiche all'anestesia locale
B	<i>Bizzarro</i>	Effetti imprevedibili, non dose correlati, infrequenti, spesso alta morbosità e mortalità	Allergia alle betalattamine
C	<i>Cronico</i>	Effetti che si verificano per trattamenti prolungati, non con singola dose	S. cushingoide iatrogena. Dipendenza da benzodiazepine o narcotici
D	<i>Differito (ritardato)</i>	Effetti che si verificano nei figli di pazienti trattati o nei pazienti stessi a distanza di tempo	Malformazioni in neonati di madri trattate con benzodiazepine o corticosteroidi
E	<i>Da estinzione (da fine cura)</i>	Effetti che si presentano alla sospensione di una terapia prolungata	Cefalea da rimbalzo da FANS Sindrome da astinenza da benzodiazepine o analgesici narcotici

1.2.1 Reazioni di tipo A

Costituiscono l'80% delle ADR e rappresentano normali risposte al farmaco, riconducibili, cioè, a meccanismi di azione propri di una determinata sostanza.

Questo tipo di effetti è tipicamente: dose dipendente; prevedibile poiché viene evidenziato dai farmacologi e tossicologi nelle fasi di sperimentazione prima dell'immissione in commercio; contraddistinto da ridotta morbilità e mortalità.

1.2.1.1 Sovradosaggio

Il sovradosaggio è determinato dalla presenza di una quantità elevata di farmaco ed è in rapporto ad una eccessiva azione farmacologica primaria sugli organi bersaglio; si tratta, cioè, di effetti tossici mediati dallo stesso meccanismo recettore-effettore oggetto della terapia.

Il sovradosaggio assoluto consiste nella somministrazione, per errore, di una quantità eccessiva di farmaco; come si verifica, ad esempio, per la necrosi epatica da paracetamolo e per la depressione respiratoria da narcotici. Si parla di sovradosaggio relativo quando una dose normale di farmaco diviene troppo alta a causa delle condizioni di somministrazione, di patologie dell'emuntorio renale o epatico di un paziente o di interazioni farmacologiche di tipo farmacocinetico.

Un tipico esempio, nel corso dell'anestesia locale, consiste nella reazione adrenergica provocata dall'iniezione endovascolare, o in tessuto infiammatorio molto vascolarizzato, di un anestetico locale con vasocostrittore; viene, in tal modo, a verificarsi un sovradosaggio relativo dovuto all'assorbimento troppo rapido di una dose normale.

Nei pazienti con insufficienza epatica, ad esempio, può verificarsi una depressione respiratoria per somministrazione di benzodiazepine; l'accumulo è secondario al rallentamento della detossificazione e clearance del farmaco.

L'interazione farmacologica tra warfarina e FANS può causare manifestazioni emorragiche. Si tratta di un sovradosaggio

relativo che si verifica in quanto i FANS sono in grado di spiazzare l'anticoagulante dal legame con le proteine plasmatiche, aumentandone la quota libera plasmatica che è attiva farmacologicamente.

1.2.1.2 Effetto collaterale

L'effetto collaterale è l'espressione dell'estensione della normale azione farmacologica a tessuti che non rappresentano il bersaglio della terapia.

Nella pratica clinica il termine è spesso applicato per indicare reazioni, generalmente non dannose, che fiancheggiano l'azione principale del farmaco.

Questi effetti sono collegabili alla natura non selettiva dell'azione farmacologica e sono mediati da recettori identici, ma situati in organi diversi (mancanza di selettività d'organo) o all'azione su recettori diversi (mancanza di selettività per un solo tipo di recettore). Le crisi asmatiche scatenate dalla somministrazione di beta-bloccanti e le emorragie gastrointestinali da FANS sono esempi di mancanza di selettività d'organo.

La midriasi, il deficit dell'accomodazione, la secchezza delle fauci e la tachicardia per somministrazione di antidepressivi triciclici, dipendono dall'azione di blocco della ricaptazione delle amine simpaticomimetiche da parte delle terminazioni nervose (azione terapeutica) e dall'effetto anticolinergico.

1.2.1.3 Effetto secondario

Gli effetti secondari sono conseguenti a modificazioni indotte dalla somministrazione dei farmaci, ma non direttamente attribuibili all'azione farmacologica.

Un esempio tipico, riferito agli antibatterici, consiste nella comparsa di candidosi orale e dismicrobismo intestinale (dolori addominali, meteorismo, tenesmo, diarrea, colite pseudomembranosa) a seguito di una terapia antibiotica a largo spettro; un altro dalle ferite da morso delle labbra, autoprovocate dal paziente dopo anestesia locale.

1.2.1.4 Intolleranza

Per intolleranza si intende una situazione in cui si verifica la risposta prevista alla somministrazione di un farmaco, ma esagerata per intensità, in relazione all'abbassamento della soglia dell'azione farmacologica (ipereattività).

Il meccanismo consiste in una risposta secondo un fenomeno di variabilità individuale attribuibile a varianti biologiche (ad es. anomalie metaboliche, deficit enzimatici).

Comunque, il termine è utilizzato, nel linguaggio comune clinico, con accezioni diverse, spesso per descrivere effetti indesiderati che riconoscono meccanismi differenti.

Per intolleranza ai glucidi si intende un aumento della glicemia più prolungato del normale dopo l'assunzione di una dose carico di glucosio, situazione che può configurare un prediabete. Il termine intolleranza all'aspirina e ai Fans è rimasto radicato nella terminologia clinica, pur trattandosi di reazioni pseudoallergiche. L'intolleranza gastrointestinale è un termine specifico che comprende una serie di disturbi (nausea, vomito, diarrea, stipsi, flatulenza, ecc.) in relazione ad azioni di diverso tipo (ad esempio irritativo, chimico, etc.) conseguenti alla assunzione dei farmaci per via orale.

1.2.1.5 Tolleranza

Per tolleranza si definisce una situazione in cui necessitano dosaggi maggiori di un farmaco per ottenere l'effetto terapeutico desiderato (iporeattività); quando tale fenomeno si instaura rapidamente si parla di tachifilassi o refrattarietà.

Tale situazione può verificarsi con meccanismi diversi (induzione enzimatica, competizione recettoriale i antagonisti, ecc.). Un esempio è costituito dalla tolleranza indotta dalla somministrazione prolungata di benzodiazepine e farmaci analgesici narcotici (cfr farmacodipendenza). Un ulteriore esempio è dato dai farmaci induttori enzimatici che aumentano il metabolismo e la clearance del farmaco somministrato in associazione (interazione farmacodinamica), diminuendone, quindi, la concentrazione plasmatica e l'efficacia. Da tenere presente che al termine della terapia può verificarsi un rimbalzo con aumento della concentrazione plasmatica e tossicità.

1.2.1.6 Farmacodipendenza

La farmacodipendenza può definirsi l'uso ripetuto, coercitivo di un farmaco per ricavarne effetti ripaganti o evitare gli effetti punitivi dell'astinenza. Coercitivo implica la mancanza di controllo; il comportamento, cioè, non può essere bloccato anche se colui che prende il farmaco lo desidera.

Esistono molte altre definizioni di farmacodipendenza, ma tutte ammettono che gli effetti gratificanti e punitivi del farmaco sono al centro del concetto; queste caratteristiche permettono di classificare due tipi diversi di dipendenza:

- la dipendenza psicologica o assunzione di un farmaco allo scopo principale di gratificazione
- la dipendenza fisica per evitare i sintomi dell'astinenza, definiti come sindrome da privazione

La farmacodipendenza è un fenomeno che può essere osservato per trattamenti prolungati da benzodiazepine e da narcotici. Il primo tipo di dipendenza che si manifesta è di soli-

to quella psicologica, successivamente si sposta verso la dipendenza fisica. Il sistema nervoso, infatti, a fronte della somministrazione di sostanze depressive, tende a mantenere l'omeostasi per ripristinare la funzione normale; si verifica, cioè, una tolleranza al farmaco per upregulation, attraverso agonisti naturali (neurotrasmettitori). La sospensione rapida del farmaco "coglie di sorpresa" il SNC già adattato (down regulation); di conseguenza la funzione dei neuroni adattati si altererà e la loro attività si sbilancerà nella direzione opposta rispetto al cambiamento che il farmaco ha causato in origine.

In base a questa spiegazione è evidente che i segni e sintomi di una sindrome da astinenza sono l'esatto contrario degli effetti acuti del farmaco. La sospensione rapida dello benzodiazepine, ad esempio, che causano uno stato di ansiolisi e sedazione comporta la comparsa di ansia, depressione, disforia, disturbi del sonno, tremori, confusione, allucinazioni.

Per abuso di sostanze si definisce l'uso di un farmaco che non rientra nei criteri di dipendenza, ma che prosegue nonostante le conseguenze dannose mediche e sociali per colui che lo assume. Il termine assuefazione si può definire come una forma estrema di dipendenza, in cui il bisogno di assumere il farmaco diventa la forza dominante nella vita di un uomo.

1.2.1.7 Mutagenicità (genotossicità)

Una mutazione genetica, cioè un cambiamento del DNA, può essere causa di teratogenesi e cancerogenesi. La cancerogenicità e la teratogenicità costituiscono effetti dipendenti del potenziale intrinseco mutageno del farmaco sul genoma cellulare.

I carcinogeni presentano alcune specifiche caratteristiche:

- Gli effetti sono generalmente dose dipendenti, irreversibili e si sommano nel tempo (una dose singola ha lo stesso effetto di una dose analoga frazionata nel tempo)
- Esiste un periodo di latenza (anche di anni) tra esposizione e manifestazioni cliniche
- Non è possibile predire la carcinogenicità in base alla struttura chimica, anche se alcuni carcinogeni presentano strutture simili
- La suscettibilità presenta variazioni per razza e sesso
- Molti carcinogeni richiedono un meccanismo metabolico di attivazione.

Il rischio di teratogenicità dipende dal momento di contatto e il dosaggio: il feto è resistente nei primi 20 giorni dopo il concepimento, periodo nel quale il feto abortisce o rimane indenne (effetto tutto o nulla); il rischio è presente nel periodo embrionale (primo trimestre) causando embriopatie di grado diverso; nel periodo dell'organogenesi (secondo e terzo trimestre) si determinano alterazioni dello sviluppo e funzionali.

1.2.1.8 Interazioni farmacologiche

Si tratta di reazioni avverse ai farmaci di tipo A che vengono trattate separatamente per le loro peculiarità.

In seguito alla somministrazione di una combinazione di sostanze si ha una risposta farmacologica o clinica diversa da quella prevista in base alla conoscenza degli effetti conseguenti alla somministrazione delle sostanze separate.

Le interazioni si possono manifestare con diverse modalità

(tabella 3) e possono essere classificate in farmacologiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche (tabella 4).

Studi eseguiti sulle associazioni potenzialmente interagenti hanno riscontrato la comparsa di interazioni previste in percentuali comprese tra lo 0,3 e l'1,5%, giungendo solo in casi eccezionali a valori compresi fra il 6% e il 10%. Le percentuali rilevate sugli anziani sono nettamente diverse, con incidenze del 22% di interazioni potenzialmente gravi; fatto

verosimilmente da correlare alla insufficienza funzionale, specie epatica e renale, e alle politerapie farmacologiche.

Nonostante l'elevato rischio teorico di interazioni evidenziato da studi in vitro, alcuni fattori riducono in vivo il rischio poiché la prevedibilità di una interazione ha una base essenzialmente statistica, non biologica; inoltre molte reazioni presentano una bassa significatività clinica in quanto compensate dall'organismo.

Tabella 3
INTERAZIONI TRA FARMACI

<i>Indifferenza</i>	Assenza di interazione
<i>Antagonismo</i>	Diminuzione della risposta clinica a un farmaco conseguente alla somministrazione di un'altra sostanza
<i>Potenziamento</i>	L'associazione di farmaci, caratterizzati da un'attività farmacologica diversa, provoca una risposta maggiore del normale
<i>Sommazione</i>	Aumento dell'effetto determinato dalla associazione di farmaci che presentino meccanismi di azione simili
<i>Sinergismo</i>	L'associazione di farmaci produce un effetto maggiore alla risposta prevedibile somministrando ciascun farmaco isolatamente
<i>Risposta inattesa</i>	Risposta all'associazione farmacologica diversa da quella ottenibile con le sostanze somministrate isolatamente

Tabella 4
INTERAZIONI TRA FARMACI

TIPO DI INTERAZIONE	MECCANISMO	ESEMPIO
<i>Farmacologiche</i>	Interazione chimica o fisica prima dell'assorbimento	Incompatibilità di farmaci mescolati in una unica soluzione (precipitazione, flocculazione e inattivazione) Tetraciline-latticini (riduzione assorbimento per chelazione di cationi bivalenti Ca e ridotta azione terapeutica)
<i>Farmacocinetiche</i>	Modificazione dei meccanismi di azione dei processi di assorbimento, distribuzione, biotrasformazione, escrezione	Anestetico-vasocostrittore (riduzione della circolazione locale e dell'assorbimento con prolungamento dell'anestesia) Eritromicina-teofillina (tossicità della teofillina per inibizione enzimatica)
<i>Farmacodinamiche</i>	Inibizione della ricaptazione	Antidepressivi triciclici-simpaticomimetici (ipertensione arteriosa)

1.2.2 Reazioni di tipo B

Costituiscono il 20% delle ADR, non risultano direttamente collegate alla normale azione farmacologica del preparato, ma rappresentano una risposta inattesa, qualitativamente anormale. Sono dose indipendenti e imprevedibili; per quanto infrequenti, sono spesso gravi, contraddistinte da elevata morbilità e mortalità. Possono non essere riconosciute fino a che un farmaco non sia stato sul mercato per molti anni e perciò sono, in genere, messe in evidenza dai clinici.

1.2.2.1 Idiosincrasia

Termine utilizzato per comprendere reazioni di natura diver-

sa non riportabili a meccanismi farmacologici noti o ad allergia. Si tratta di risposte anomale probabilmente dovute a fattori genetici che possono quindi verificarsi in diversi componenti della stessa famiglia.

Per alcune patologie il difetto genetico è stato identificato; ad esempio l'anemia emolitica da farmaci con proprietà ossidanti (primachina, sulfamidici, aspirina, fenacetina, probenicid) in persone con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Altri esempi di tali reazioni sono rappresentati dalla anemia aplastica da cloramfenicolo dall'agranulocitosi da pirazoloni, dalla metaemoglobinemia da pilocaina.

1.2.2.2 Allergia e reazioni autoimmuni

I farmaci non in grado di agire come antigeni, ma possono fungere da apteni, legandosi a proteine dell'organismo e causare, in tal modo, la comparsa di reazioni allergiche in soggetti predisposti. La prima somministrazione è asintomatica (fase di sensibilizzazione), mentre il successivo contatto provoca una reazione immunologica, sottesa dai quattro tipi classici descritti da Gell e Coombs.

- Ipersensibilità tipo I (immediata, IgE mediata): anafilassi, orticaria, angioedema, asma, rinite, esantemi orticarioidi
- Ipersensibilità tipo II (citotossica, IgM e IgG mediata): leucopenie, trombocitopenie, alcune anemie emolitiche e vasculiti
- Ipersensibilità tipo III (da immunocomplessi, IgM e IgG mediata): malattia da siero, alcune glomerulonefriti, anemie emolitiche e vasculiti
- Ipersensibilità tipo IV (cellulo-mediata): dermatite da contatto, esantemi maculo-papulari
- Nelle reazioni autoimmuni, invece, il farmaco legandosi ai tessuti può provocare patologie diverse; come ad esempio LES da farmaci (sindrome lupoide con cellule LE e anticorpi antinucleo), epatiti citotossiche, anemie emolitiche (con positività al test di Coombs).

1.2.2.3 Reazioni pseudoallergiche (PAR) o anafilattoidi

Si manifestano con sintomatologia clinica indistinguibile dalle reazioni da ipersensibilità immediata, ma a differenza di queste non riconoscono un meccanismo immunologico e non necessitano di un contatto precedente per la sensibilizzazione. Derivano da un'azione diretta del farmaco sui mastociti e sulle cellule basofile, che causano la liberazione dei mediatori della flogosi. Sono reazioni dose dipendenti che si possono osservare per dosi elevate di anestetici locali, aspirina, antibiotici.

1.3 CONSIDERAZIONI

Nella prassi odontoiatrica, a differenza dalla medicina, il riscontro di reazioni indesiderate, è un evento relativamente infrequente, che generalmente presenta una bassa significatività clinica per una serie di diversi motivi.

La terapia farmacologica in odontoiatria prevede l'utilizzazione di un numero limitato di sostanze, generalmente somministrate singolarmente o in associazioni sicure; dotate di un elevato indice terapeutico o ampia finestra terapeutica (rapporto tra dose tossica e dose terapeutica).

La somministrazione è effettuata prevalentemente per via orale, che presenta un rischio minore di effetti gravi nei confronti della somministrazione parenterale.

La durata limitata nel tempo delle terapie è ridotta, preven-

dendo, nella generalità dei casi, spesso una sola somministrazione e raramente superando la settimana (tabella 5).

Comunque, pur riconoscendo un rischio ridotto di effetti collaterali, per l'odontoiatra che prescrive una terapia farmacologica, è necessario soppesare il rapporto rischio-beneficio e scegliere la sostanza in base ad una adeguata conoscenza del paziente (presenza di patologie) e della farmacologia della sostanza.

In medicina gli studi epidemiologici hanno permesso di individuare i fattori di rischio che comportano un aumento della frequenza di comparsa degli effetti indesiderati (tabella 6).

L'età del paziente è un fattore importante, considerando che: le reazioni allergiche sono più frequenti nell'adulto per l'aumento della sensibilizzazione; mentre la prevalenza di manifestazioni di tossicità è più elevata negli anziani, per la progressiva riduzione della riserva funzionale degli organi, e nei bambini per il ridotto volume di distribuzione e l'immatùrità dei sistemi di escrezione. La gravidanza è una situazione a rischio, considerando che tutti i farmaci (con l'esclusione dell'eparina ad alto peso molecolare) sono in grado di superare la barriera placentare e possono determinare teratogenesi, embrio e fetotossicità. L'allattamento presenta il problema dei farmaci che passano nel latte materno, soprattutto considerando l'immatùrità del sistema metabolico del lattante.

Le malattie epatiche e renali riducono la velocità di biotrasformazione, detossificazione e clearance predisponendo al sovradosaggio relativo per accumulo del farmaco. Le terapie prolungate, con farmaci caratterizzati da una lunga emivita, espongono il paziente al rischio di tossicità da accumulo.

Tra i fattori legati al farmaco va, inoltre, ricordata la capacità di funzionare come aptene o antigene completo per il rischio di reazioni allergiche o autoimmuni.

Infine le politerapie farmacologiche aumentano il rischio di reazioni avverse per interazione farmacologica.

Le sostanze con un ridotto indice terapeutico, cioè con un basso rapporto tra dose tossica e dose efficace, definito, anche, con il termine di finestra terapeutica stretta, presentano rischi maggiori di ADR anche per piccole differenze di concentrazione. Nella tabella 7 sono state sintetizzate strategie terapeutiche tese a effettuare scelte consapevoli e a contribuire a migliorare la sicurezza dell'atto terapeutico; mitigando i rischi e salvaguardando, il principio di una giusta prudenza nei confronti di una rischiosa superficialità.

Non è, infatti, opportuno inibirsi terapie sicuramente utili e necessarie, il cui rischio può essere ridotto a livelli accettabili con qualche semplice cautela come ad esempio: aggiustando la posologia; assumendo i farmaci in tempi diversi; prescrivendo sostanze dotate di equivalenza terapeutica, ma soggette a processi di biotrasformazione attraverso vie metaboliche diverse.

Tabella 5

CARATTERISTICHE DELLA FARMACOTERAPIA IN ODONTOIATRIA E RIDOTTO RISCHIO DI EFFETTI INDESIDERATI

- La terapia è normalmente somministrata in dose singola o a breve termine (5-10 giorni)
- La maggior parte dei farmaci ad uso odontoiatrico presenta indice terapeutico elevato
- I trattamenti odontoiatrici sono di elezione e possono essere rinviati
- Il numero di farmaci utilizzati dall'odontoiatra è limitato

Tabella 6
FATTORI DI RISCHIO PER EFFETTI INDESIDERATI DEI FARMACI

FATTORE DI RISCHIO	MECCANISMO DI AZIONE
INERENTI IL FARMACO	
<i>Farmaci con indice terapeutico ridotto</i>	Scarso margine di sicurezza per ridotta differenza tra dosaggio terapeutico e tossico
<i>Terapie prolungate con farmaci ad emivita lunga</i>	Progressivo accumulo per la lentezza dell'escrezione e tossicità da sovradosaggio
<i>Farmaci con elevata affinità di legame con le proteine plasmatiche</i>	Spiazzamento del farmaco associato e aumento della quota libera (interazione)
<i>Farmaci inibitori o induttori enzimatici</i>	Variazioni del metabolismo del farmaco con aumento o diminuzione della concentrazione o dell'emivita plasmatica del farmaco associato (interazione)
INERENTI LA VIA DI SOMMINISTRAZIONE	
<i>Biodisponibilità del farmaco per via orale</i>	Ridotto assorbimento enterale dovuto a effetti locali intestinali (chelazione, aumento della velocità di transito intestinale) o struttura chimica del farmaco.
<i>First pass effect (ridotta biodisponibilità per os per effetto del metabolismo epatico o intestinale prima dell'assorbimento sistemico)</i>	Aumento delle concentrazioni ematiche per riduzione del first pass effect dovuto a inibizione degli enzimi epatici o intestinali da parte del farmaco associato (interazione)
<i>Somministrazione parenterale</i>	Effetti più rapidi e importanti per immediata biodisponibilità di un dosaggio elevato
INERENTI LA PATOLOGIA	
<i>Pazienti con patologie sistemiche</i>	Riduzione dei processi metabolici, di biotrasformazione e di eliminazione, per ridotta riserva funzionale per insufficienza d'organo, con conseguente o maggiore rischio di effetti tossici
<i>Polifarmacoterapie</i>	Aumentato rischio di sensibilizzazione e interazioni farmacologiche
<i>Allergia</i>	Forme di ipersensibilità a singole sostanze e crociata a gruppi con analogie chimiche strutturali
INERENTI CONDIZIONI FISILOGICHE DEL PAZIENTE	
<i>Pazienti in età infantile, anziani</i>	Tossicità per immaturità o riduzione della riserva funzionale degli organi deputati al metabolismo, biotrasformazione, eliminazione Ridotta resistenza e capacità di reazione allo stress farmacologico
<i>Gravidanza, allattamento</i>	Passaggio oltre la barriera placentare (embrione e fetotossicità, teratogenicità) o nel latte materno

Tabella 7
LA GESTIONE DEL RISCHIO DELLE REAZIONI INDESIDERATE E DEI FARMACI

ANAMNESI	TERAPIA
<i>Verificare le condizioni individuali indice di possibili ADR</i>	Se è possibile utilizzare un altro farmaco Individuare farmaci alternativi, dotati di equivalenza terapeutica
- Stato fisiologico (età, gravidanza)	Se il farmaco è necessario
- Patologie concomitanti (epatopatie, nefropatie, allergie)	<i>In presenza di reazioni avverse di tipo A:</i>
- Terapie farmacologiche in atto (interazione tra farmaci)	- somministrare la posologia minima in grado di produrre un effetto terapeutico accettabile
- Pregresse reazioni avverse ai farmaci (caratteristiche, tipo, rapporto cronologico, reazioni a successive somministrazioni)	- incrementare gradualmente le dosi controllando il paziente
	- distanziare la somministrazione da altre sostanze fonte di interazione farmacologica
	- utilizzare associazioni farmacologiche che permettono di ridurre la dose della sostanza tossica
	<i>In presenza di reazioni avverse di tipo B</i>
	- inviare allo specialista in allergologia e immunopatologia (desensibilizzazione, test di tolleranza cutanei, test in vitro)

1.4 FARMACOVIGILANZA

1.4.1 Controllo della sicurezza di un farmaco

La legislazione in ambito farmaceutico mira a garantire che i farmaci siano ragionevolmente esenti da effetti indesiderati e impone al produttore di dimostrare, prima della commercializzazione, la ragionevole sicurezza ed efficacia del prodotto.

La verifica di una nuova entità chimica si realizza attraverso diverse fasi.

- Studi di mutagenesi in vitro
- Studi in vivo di tossicità acuta su animali
- Studi in vivo di tossicità subacuta e cronica su animali
- Studi in vivo di fertilità su animali
- Studi in vivo di teratogenesi su animali

Gli studi di safety nell'uomo comprendono quattro tappe (tabella 8).

- Studi di fase I indagano la farmacodinamica e la farmacocinetica su volontari sani
- Studi di fase II sono studi di dose-range-finding per determinare i dosaggi efficaci e per osservare gli effetti e la farmacocinetica del farmaco in pazienti volontari selezionati affetti da patologie specifiche

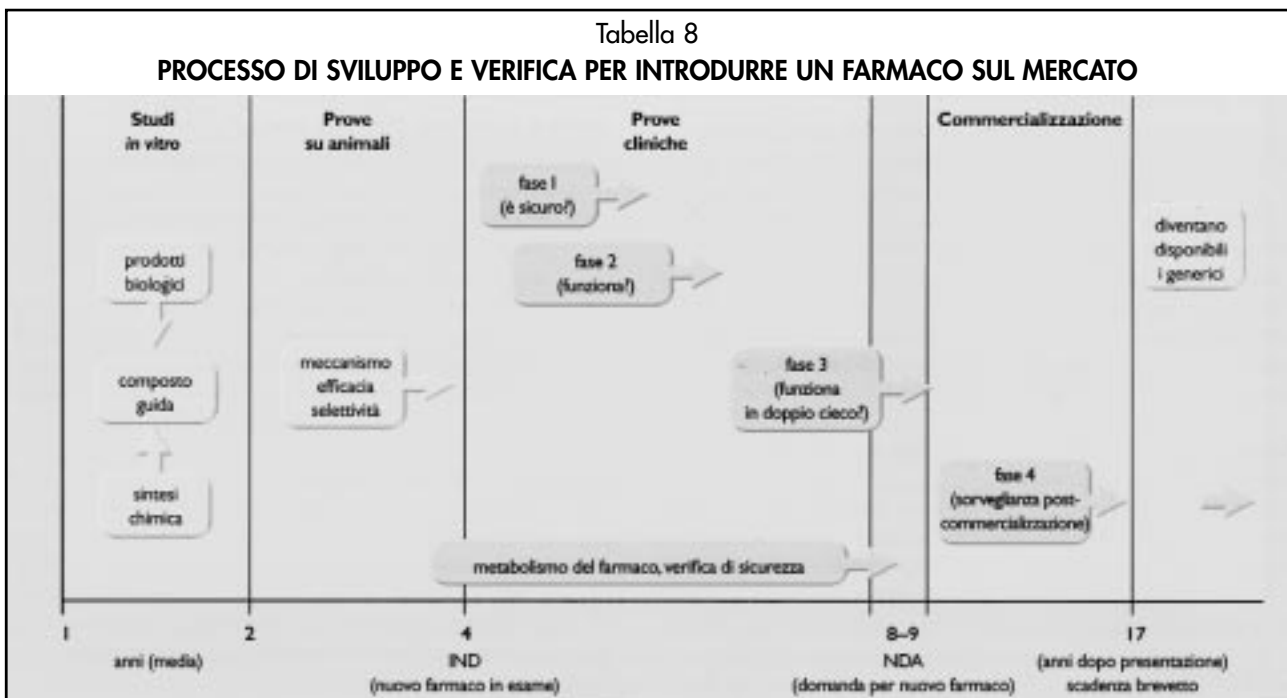
- Studi di fase III sono studi clinici estesi e controllati, condotti su pazienti volontari selezionati, compresi gruppi speciali quali gli anziani
- Studi di fase IV si basano sulla sorveglianza post-commercializzazione di pazienti trattati e di segnalazioni spontanee di reazioni avverse.

I dati assemblati durante le fasi II e III di sperimentazioni cliniche sono una fonte di informazioni importante per determinare la tossicità, massimizzare l'efficacia e verificare l'effetto dei farmaci nella popolazione.

Il problema associato all'informazione ottenuta dagli studi precommercializzazione consiste però nel numero ridotto e nella mancanza di omogeneità nel gruppo di pazienti volontari che assumono il farmaco.

Una nuova entità clinica viene normalmente somministrata a circa 1500 pazienti durante le prove di commercializzazione e questo numero è troppo piccolo per rilevare effetti avversi non comuni o rari che possono essere rilevati solo dopo studi che coinvolgono un numero molto grande di pazienti.

La sorveglianza postcommercializzazione o farmacovigilanza (fase IV) è per questa ragione molto importante.



1.4.2 Legislazione

La farmacoepidemiologia costituisce lo studio di uso ed effetti di farmaci su un elevato numero di persone, per evidenziare gli aspetti del rapporto rischio-beneficio dei farmaci; mentre la farmacovigilanza è una branca della farmacoepidemiologia limitata allo studio epidemiologico degli effetti indesiderati dei farmaci.

I medici e, in alcuni paesi, anche altri professionisti sanitari, sono provvisti di moduli per notificare alle autorità centrali i sospetti inerenti gli effetti indesiderati dei farmaci e tale se-

gnalazione spontanea ha permesso la scoperta di molti effetti inattesi e pericolosi, portando al ritiro di numerosi farmaci immessi in commercio.

L'attività di farmacovigilanza in Italia è disciplinata da una serie di norme (Legge 29.12.1987 n. 531, D.P.R. 25.01.1991 n. 93; D.M. 20.04.1991; circolare ministeriale n. 12 bis del 29.04.1993) in ottemperanza alle quali ogni medico, indipendentemente dalle modalità di esercizio della sua attività, è tenuto ad una precisa condotta, in presenza di reazioni indesiderate ai farmaci:

- segnalare alle ASL le reazioni indesiderate, osservate durante lo svolgimento della sua attività professionale, sia locali che generali, conseguenti o comunque correlabili all'impiego dei farmaci; l'omissione comportare sanzioni disciplinari a carico del medico
- inviare la segnalazione alle ASL territorialmente competenti entro 10 giorni per gli effetti meno gravi ed entro le 24 ore per le reazioni mortali o di particolare gravità
- utilizzare per la segnalazione l'apposito modello A "Scheda di segnalazione di sospette reazioni avverse" riportato nella tabella 9 (D.M. 20.04.1991, pubblicato sulla G.U. 08.06.1991, n. 133)

Gli stessi cittadini, inoltre, possono comunicare alla ASL, da cui dipendono, reazioni correlabili all'assunzione di farmaci, con un apposito modulo di segnalazione (modello B); mentre tale obbligo è perentorio per le aziende farmaceutiche utilizzando lo stesso modello (tabella 10).

Le ASL sono poi tenute a trasmettere le segnalazioni Centro di Farmacovigilanza del Ministero della Sanità; i dati sono, quindi, convogliati dagli Stati membri all'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali e al Servizio di Farmacovigilanza Internazionale dell'OMS (Regolamento Unione Europea n. 2309/93 del 22.07.1993).

Va tenuto presente che, rispetto alle 10.000-20.000 segnalazioni annue che si hanno in Francia, Germania o Gran Bretagna, in Italia le segnalazioni sono circa 2.000 (oltre 90% in Veneto, Lombardia, Piemonte, Toscana, Emilia-Romagna, Friuli, Trentino) ed è evidente tale dato indica l'assenza di iniziativa nel settore. Dal punto di vista pratico, per l'odontoiatra libero professionista, non sussiste nessun obbligo di legge per la segnalazione di effetti indesiderati dei farmaci all'autorità sanitaria; ma, in base a considerazioni di tipo etico e deontologico, è auspicabile il suo contributo in questa direzione in un'ottica di tutela della salute pubblica,

direzione nella quale non possono sussistere perplessità.

L'odontoiatra può quindi attivarsi in diversi modi alternativi e facoltativi:

- redigendo personalmente o inviando il paziente dal medico curante per la compilazione del modulo A
- consigliando e aiutando il paziente a compilare il modulo B
- segnalando agli informatori farmaceutici o alle aziende del settore gli effetti indesiderati in modo da promuoverne l'attivazione.

1.4.2.1 Note sulla compilazione del modello A

Dal punto di vista pratico vi è una certa incertezza o difficoltà di compilazione del modello ed è quindi utile delineare alcune precisazioni.

La definizione di "evento avverso" (adverse event) è: "ogni mutamento peggiorativo delle condizioni di base del paziente, comprese variazioni dei tests clinici o di laboratorio, che compaiono dopo l'assunzione di un farmaco, utilizzato a scopo terapeutico/diagnostico".

Si tratta dunque della sola osservazione delle condizioni del paziente, senza espressione di giudizio di imputabilità riferita al farmaco.

Una appropriata valutazione sul possibile intervento del farmaco nella genesi dell'evento viene poi fatta in seguito, anche se di fatto il concetto stesso di "effetto collaterale", "reazione avversa" "adverse drug reaction", esprime già una attribuzione di causalità tra il farmaco e l'evento collaterale.

La definizione di "evento avverso grave" (serious adverse event) è di un evento collaterale che pone il paziente in pericolo di vita che può determinare una lesione permanente, ospedalizzazione, anomalie congenite, insorgenza di tumori. Si usa invece il termine "evento avverso inatteso" per un evento non riportato in precedenza (per tipo, intensità o incidenza) nelle informazioni disponibili (foglietto illustrativo).

Riquadro 4	Quando non è possibile riportare una data precisa, indicare almeno una data orientativa
Riquadro 5	Segnalare non solo gli effetti più gravi, ma anche quelli di minore entità, costituenti comunque un segno di intolleranza al farmaco, anche se già descritti in letteratura e riportati sul foglio illustrativo. Primaria attenzione deve essere rivolta agli effetti inattesi, per qualità o gravità
Riquadro 6	Indicare la denominazione con cui il prodotto è stato registrato (marchio di fabbrica specificato sulla confezione), solo in via subordinata indicare la denominazione chimica del principio attivo. Se, a giudizio del medico, i farmaci sospetti sono più di uno, i dati dei riquadri 7,8,9,10,11,12,14,15 dovranno essere riferiti a ciascuno di essi, eventualmente utilizzando gli spazi dei margini della scheda o schede aggiuntive.
Riquadro 7	Quando non è possibile riportare la data precisa d'inizio e termine della terapia, indicare la durata del trattamento in giorni, settimane, mesi ed anni (es. 15 giorni, 3 settimane, etc.)
Riquadro 8	Per "dosaggio" si deve intendere la quantità del farmaco somministrato al giorno in unità di peso, di volume (in caso di liquidi o soluzioni a concentrazione nota) o in unità internazionali
Riquadro 9	Deve indicarsi la periodicità delle somministrazioni con eventuali specificazioni (es.: due volte al giorno: una compresa la mattina, due la sera). Se il farmaco non viene dato tutti i giorni, specificare il più ampio intervallo temporale di somministrazione (ad es.: a giorni alterni; ogni tre giorni; etc.)
Riquadro 12	Indicare la nuova posologia in caso di riduzione di quella originaria
Riquadro 13	Specificare i postumi eventuali. Specificare la causa dell'avvenuta morte
Riquadro 14	Specificare i sintomi eventualmente ricomparsi
Riquadro 15	Facoltativo
Riquadro 16,18	Vedi rispettivamente note ai riquadri 6 e 7
Riquadro 19	Indicare sia eventuali condizioni sociali, ambientali e professionali, sia eventuali condizioni patologiche dell'organismo
Riquadro 21	Barrare la casella Sì anche qualora si accinga a informare l'azienda (il dato serve al Ministero della Sanità per poter distinguere le duplicazioni nelle segnalazioni che provengono dalle USL e dalla aziende farmaceutiche)
Riquadro 22	Spazio riservato ad eventuali ulteriori commenti o comunicazione da parte del medico

Tabella 9 - Mod A SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTE REAZIONI TOSSICHE E SECONDARIE DA FARMACI (da compilarsi a cura del medico)			
1) Iniziali del paziente	2) Età	3) Sesso	4) Data di insorgenza della reazione
5) Reazione/i sospetta/e		6) Farmaco/i sospetto/i	
7) Durata della terapia dal _____ al _____		8) Dosaggio	9) Frequenza 10) Via di somministrazione
11) Malattia o motivo dell'uso del farmaco			
12) Trattamento della reazione (contrassegnare con x) <input type="checkbox"/> Sospensione del farmaco <input type="checkbox"/> Riduzione della posologia <input type="checkbox"/> Terapia specifica		13) Esito della reazione (contrassegnare con una x) <input type="checkbox"/> Guarigione <input type="checkbox"/> Guarigione con postumi <input type="checkbox"/> Diverso stato rilevabile al momento della compilazione della scheda _____ <input type="checkbox"/> Morte	
14) Ripresa del farmaco (contrassegnare con una x) <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No Ricomparsa dei sintomi <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No		15) Relazione tra farmaco e reazione <input type="checkbox"/> certa <input type="checkbox"/> probabile <input type="checkbox"/> possibile <input type="checkbox"/> dubbia <input type="checkbox"/> sconosciuta	
16) Altri farmaci assunti contemporaneamente (indicate solo i farmaci non sospetti)	17) Motivo		18) Durata
19) Condizioni predisponenti o che hanno contribuito alla comparsa della reazione			
20) USL alla quale viene trasmesso il presente rapporto		21) Il caso è stato segnalato all'azienda farmaceutica interessata ? () sì () no	
22) Ulteriori commenti e annotazioni			
Spazio per le generalità, l'indirizzo e la firma del medico			

Tabella 10 - Mod B
SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTE REAZIONI TOSSICHE E SECONDARIE DA FARMACI
 (da compilare a cura del cittadino e inviare a ASL)

01. Quale reazione indesiderata ha osservato?
02. Quando ? 03. Quando è durata?
04. Quali medicinali stata prendendo? 5. Quante volte al giorno?
- a. Fiale
- b. Supposte
- c. uso locale
- d. per bocca
- e. per bocca
06. Da quanto tempo? 07. Per quale disturbo?
- a
- b
- c
- d
- e
- f
08. Il farmaco le è stato prescritto dal medico? () Si () No
09. L'aveva già preso in passato? () Si () No
10. Ha mai avuto la stessa reazione () Si () No
11. Con quale medicinale
12. Chi è il suo medico curante?
 (cognome, nome, indirizzo e telefono)
13. Lo ha informato? () Si () No
14. Come è stata curata la reazione?
- Sospeso il medicinale () Si () No
- Ridotta la dose () Si () No
- Altro (specificare)
15. Adesso la reazione è scomparsa () Si completamente () Non del tutto () No

USL Data Firma

Indirizzo e tel. del paziente

Osservazioni del medico della USL a cui viene riferito il caso:

Firma del medico

(Cognome in stampatello)

2.1 ANALGESICI NARCOTICI

2.1.1 Introduzione

I narcotici sono analgesici ad azione centrale che interagiscono con più siti recettoriali specifici:

- Recettori μ responsabili dell'euforia, dell'analgesia sopra-spinale, della depressione respiratoria e dell'assuefazione
- Recettori κ che provocano l'analgesia spinale, la miosi e la sedazione
- Recettori σ che producono allucinazioni, disforia, stimolazione respiratoria e vasomotoria

- Recettore δ che causano sedazione ed euforia

La diversa affinità dei composti per questi recettori spiega la loro potenza e i diversi effetti farmacologici. Gli agonisti interagiscono con tutti i siti recettoriali.

Gli agonisti-antagonisti si comportano come antagonisti competitivi a livello del recettore μ , bloccando gli effetti degli agonisti puri; come agonisti a livello dei recettori κ , σ . Gli antagonisti non producono effetti farmacologici ma bloccano gli effetti degli altri stupefacenti e sono usati come antidoti in caso di sovradosaggio (tabella 11).

Tabella 11
Analgesici narcotici utilizzati in odontoiatria

Agonisti	Agonisti-antagonisti	Antagonisti
Codeina fosfato Destropropossifene Tramadol	Pentazocina Buprenorfina	Naloxone

2.1.2 Effetti indesiderati e controindicazioni

Per il controllo del dolore, non sussiste molta differenza fra i vari prodotti agonisti o agonisti-antagonisti somministrati in dosi equivalenti, ma un paziente può tollerare un prodotto meglio di un altro (tabella 12).

Le reazioni avverse più importanti si realizzano a carico del SNC.

Gli effetti psichiatrici sono rappresentati da reazioni disforiche costituite da alterazioni del tono dell'umore con eretismo psichico (irrequietezza, nervosismo, agitazione), iperattività e tremore.

La depressione del SNC si presenta inizialmente come sedazione, stordimento, sonnolenza, apatia e sindrome confusionale (obnubilamento del sensorio, letargia); potendo giungere, con l'incremento del dosaggio, sino alla depressione dei centri respiratori con diminuzione della frequenza respiratoria (ipoventilazione), della risposta all'ipercapnia e all'arresto respiratorio

I farmaci passano la barriera placentare e sono escreti nel latte materno; per questo motivo in gravidanza risultano fetotossici (aborto, morte uterina, ritardo di crescita) e teratogeni; mentre nel neonato subito dopo il parto o nel lattante può comparire la sindrome da privazione (agitazione, pianto, vomito, diarrea).

I narcotici sono, inoltre, in grado di determinare il fenomeno della farmacodipendenza:

- La tolleranza che consiste nella necessità di dosaggi maggiori per ottenere lo stesso effetto e tende a svilupparsi rapidamente
- La dipendenza psichica descrivibile come una irrefrenabile voglia del farmaco dipendente da fattori soggettivi
- La dipendenza fisica che si manifesta come necessità continua del farmaco per evitare i sintomi di astinenza causati dalla sospensione (rinorrea, lacrimazione, sudorazione, sbadigli, irritabilità, eccitazione, aggressività, sensazione di freddo, crampi muscolari, iperventilazione, febbre, midriasi)

L'attività farmacologica degli oppiacei si manifesta, inoltre a carico di altri apparati e la conoscenza di queste azioni è importante per comprendere il rischio di reazioni avverse.

- Apparato cardiocircolatorio: depressione del circolo, vasodilatazione e bradicardia sino allo scompenso cardiaco; diminuzione della sensibilità dei barorecettori aortici e del seno carotideo con possibile comparsa di ipotensione ortostatica.
- Apparato gastrointestinale: nausea, vomito per effetto stimolante sulle zone chemorecetrici del midollo allungato; riduzione della secrezione gastrica, biliare, pancreatico ed enterica; aumento del tono sfinterico del cardias e piloro (prolungamento del tempo di svuotamento gastrico); riduzione della peristalsi intestinale, atonia intestinale, stipsi.

- Fegato: l'aumento del tono dello sfintere di Oddi può causare coliche biliari
- Occhio: la miopia può scatenare un attacco acuto di glaucoma
- Apparato urinario: aumento del tono del muscolo detrusore della vescica (pollachiuria) e dello sfintere vescicale (ritenzione urinaria)
- Apparato sessuale e riproduttivo: diminuzione della libido e impotenza

Tabella 12
PRINCIPALI EFFETTI INDESIDERATI E CONTROINDICAZIONI AGLI ANALGESICI NARCOTICI

EFFETTO	SINTOMATOLOGIA	CONTROINDICAZIONI
Sistema Nervoso Centrale	Reazioni disforiche Depressione del SNC	<i>Svolgimento di attività che richiedono attenzione e coordinazione motoria</i> <i>Grave insufficienza respiratoria</i>
Dipendenza	Tolleranza Dipendenza fisica Dipendenza psichica Sindrome da astinenza	<i>Trattamento in corso con altri oppiacei</i> <i>Tendenza all'abuso di farmaci</i> <i>Tossicodipendenza</i>
Tossicità epatica e renale	Coliche biliari Ritenzione urinaria	<i>Patologie ostruttive delle vie biliari</i> <i>Grave insufficienza epatica</i> <i>Grave insufficienza renale</i>
Apparato digerente	Nausea, vomito, stipsi	<i>Dolore acuto addominale</i> <i>Patologie intestinali acute</i>
Occhio	Miosi, attacco acuto di glaucoma	<i>Stati subocclusivi intestinali e ileo paralitico</i>
Effetti in gravidanza e allattamento	Teratogenicità, embrio e fetotossicità Sindrome da privazione del neonato	<i>Glaucoma ad angolo chiuso</i> <i>Controindicati in gravidanza e allattamento</i> <i>Controindicato nei bambini età <12 anni</i>

2.1.3 Precauzioni e avvertenze

I narcotici possono determinare sonnolenza e i pazienti devono essere avvertiti di evitare attività che richiedano integrità dello stato di vigilanza per l'esecuzione di compiti che richiedono un'attenzione costante, riflessi e coordinazione motoria integra (come ad esempio la guida di veicoli).

Si devono evitare bruschi cambiamenti di posizione per la possibile insorgenza di ipotensione ortostatica; cautela, inoltre, deve essere utilizzata nei pazienti con asma, ipertrofia prostatica, epatopatie, ipotiroidismo, morbo di Addison.

Il periodo di somministrazione deve essere limitato nel tempo per la possibile insorgenza di dipendenza fisica con sindrome da sospensione che può comparire rapidamente, anche per terapie di solo due settimane.

Particolare cautela deve essere utilizzata in pazienti emotivamente instabili o con tendenza all'abuso di farmaci per lo sviluppo di dipendenza fisica e psichica.

La codeina, in associazione al paracetamolo, è il farmaco più

utilizzato e si deve tenere presente l'effetto ceiling, per cui è inutile aumentare la dose se non si ottiene l'analgesia alle massime dosi consigliate (0,5-1mg/kg).

2.1.4 Interazioni farmacologiche

L'interazione farmacologica più frequente consiste nell'effetto di sommazione o potenziamento dell'azione di farmaci attivi sul SNC somministrati contemporaneamente (tabella 13).

I farmaci depressori del SNC, (come gli antidepressivi sedativi, i neurolettici, gli antistaminici anti-H1 sedativi, gli antitussivi morfiniti, i miorilassanti centrali, gli ipnotici e gli ansiolitici, la clonidina) appartengono a diverse classi farmacologiche e possono interagire notevolmente con gli analgesici narcotici.

Gli agonisti-antagonisti prevengono gli effetti degli agonisti se somministrati prima o li annullano se somministrati dopo; nei tossicodipendenti infine possono scatenare una crisi di astinenza per antagonismo recettoriale con le sostanze di abuso (eroina).

Tabella 13
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEGLI ANALGESICI NARCOTICI

INTERAZIONE	EFFETTO INDESIDERATO	PRECAUZIONI
Alcool e altri farmaci depressori del SNC	Potenziamento dell'effetto sedativo dei narcotici L'alterazione dello stato di vigilanza rende pericolosa la guida di autoveicoli e l'utilizzo di macchinari.	Associazione sconsigliata con alcool Evitare le bevande alcoliche Da tenere in considerazione Il rischio dell'associazione con altri depressori del SNC
Altri analgesici narcotici, barbiturici, benzodiazepine	Aumentato rischio di depressione respiratoria sino all'arresto respiratorio.	Da tenere in considerazione
Agonisti puri con agonisti-antagonisti	Diminuzione dell'effetto antalgico per blocco competitivo dei recettori. Comparsa di sindrome di astinenza nei tossicodipendenti	Controindicazione
Carbamazepina con destropoxifene	Inibizione del metabolismo epatico e aumento della concentrazione plasmatica della carbamazepina.	Associazione sconsigliata In alternativa ridurre la posologia della carbamazepina.
Carmazepina con tramadolo	Diminuzione della concentrazione plasmatica di tramadolo	Associazione sconsigliata
IMAO non selettivi o selettivi con tramadolo (moclobemide, toloxatone, selegilina)	Comparsa di sindrome serotoninergica con diarrea, tachicardia, sudorazione, tremori, stato confusionale, sino al coma	Controindicazione

2.2 ANESTETICI LOCALI E VASOCOSTRITTORI

2.2.1 Anestetici locali

Le segnalazioni di reazioni avverse agli anestetici locali complessivamente possono essere ascritte al 2-3% di tutte le procedure anestesiolgiche loco-regionali (tabella 14).

La maggior parte delle reazioni all'anestesia (circa il 95%) non sono correlabili all'azione farmacologica, ma sono piuttosto la conseguenza dell'impatto psicologico che la procedura dell'iniezione ha determinato sul paziente.

Le reazioni allergiche o pseudoallergiche sono, invece, rare rispetto ad altri tipi di effetti indesiderati: le reazioni allergiche propriamente dette sono di tipo IgE immediato, mentre le anafilattoidi o pseudoallergiche sono espressione di una liberazione aspecifica di mediatori non riconducibile ad un meccanismo immunologico e sono dose indipendenti.

Gli anestetici attualmente utilizzati sono ammidati dell'acido benzoico che rispetto agli esteri, hanno la caratteristica di risultare meno allergenici e sprovvisti di cross-reattività tra di loro e con altri gruppi chimicamente correlati (esteri dell'acido benzoico, parabens, acido para-aminobenzoico, sulfamidici).

Si deve inoltre ricordare che le reazioni allergiche possono verificarsi non solo all'anestetico, ma anche agli eccipienti presenti nella soluzione come i conservanti (parabens, metabisolfito).

Ancora più rare sono le reazioni idiosincrasiche che avvengono in soggetti con predisposizione individuale (deficit enzimatici) e tra esse ricordiamo la metaemoglobinemia da prilocaina.

Gli effetti indesiderati di tipo tossico dovuti a sovradosaggio sono relativamente più frequenti e possono essere determinati da diversi meccanismi:

- sovradosaggio assoluto, cioè da una quantità eccessiva di anestetico iniettata
- sovradosaggio relativo che consiste nella somministrazione di una dose normale che determina accumulo per un rallentato metabolismo (ad esempio insufficienza epatica)
- anomalo assorbimento (uptake tissutale rapido) causato dalla iniezione intravascolare o intramuscolare o da una iniezione in tessuti iperemici e ipervascolarizzati.

In caso di sovradosaggio, per basse dosi predominano gli effetti eccitatori; mentre per alte dosi subentrano effetto de-

pressori sul SNC e sulla funzione cardiaca (effetto antiaritmico o chinidino simile).

I problemi di sovradosaggio possono essere evitati con semplici precauzioni come, ad esempio, utilizzare il dosaggio minimo efficace, aspirare prima di iniettare, evitare l'iniezione in tessuti infetti o infiammati.

L'iniezione in tessuti infetti, o infiammati in particolare, presenta alcuni rischi aggiuntivi in quanto può diffondere l'infezione e non determinare l'effetto anestetico desiderato.

Infatti la soluzione iniettata deve interagire con i tamponi tissutali per consentire la formazione di base anestetica libera, che, in quantità adeguata, blocca i canali Na⁺ di membrana degli assoni e impedisce l'insorgenza dei potenzia-

li d'azione per la propagazione dell'impulso nervoso.

L'infiammazione acidifica i tessuti e riduce la formazione di base libera, compromettendo l'effetto anestetico.

La bupivacaina, la prilocaina, la mepivacaina e l'articaina sono sconsigliate in gravidanza per il rapido passaggio di anestetico nel circolo fetale con il rischio di bradicardia fetale e depressione del SNC del neonato; è invece utilizzabile la lidocaina.

Nella tabella 15 sono riportate le posologie massime di anestetico nei pazienti sani, adulti, normopeso.

Le interazioni farmacologiche degli anestetici locali con altri farmaci sono riportate nella tabella 16.

La cimetidina ≥ 800 mg/die e i farmaci betabloccanti (pro-

Tabella 14
GLI EFFETTI INDESIDERATI DELL'ANESTESIA LOCO-REGIONALE

EFFETTO	SINTOMATOLOGIA
Locali	Trisma, morso accidentale, diffusione dell'infezione, ematoma, ulcerazioni e necrosi ischemica
Reazioni psicogene (non correlate al farmaco)	Reazione acuta d'ansia Sindrome da iperventilazione (sino alla crisi tetanica) Crisi isterica Lipotimia
Tossicità da sovradosaggio dell'anestetico	<i>Effetto eccitatorio iniziale</i> (vertigini, confusione, disturbi visivi e uditivi, tremori, irrequietezza, ansia, convulsioni) <i>Depressione del SNC</i> (sonnolenza, ipotensione arteriosa, collasso, ipoventilazione, bradicardia, arresto cardiorespiratorio)
Allergia o pseudoallergia	<i>Manifestazioni d'organo</i> (rush cutanei localizzati o generalizzati, broncospasmo, edema laringeo o angioneurotico) <i>Manifestazioni sistemiche</i> (vasculiti, malattia da siero, anafilassi, shock)
Idiosincrasia	Convulsioni, arresto respiratorio da lidocaina Metaemoglobinemia da prilocaina
Tossicità da vasocostrittore	<i>Reazione adrenergica</i> (tachicardia, palpitazione, aumento della pressione arteriosa; nervosismo e ansia)

Tabella 15
POSOLOGIA DI ANESTETICI AMMIDICI PER SEDUTA NELL'ADULTO SANO NORMOPESO

ANESTETICO	QUANTITÀ (mg/ml)	N. TUBOFIALE (1,8 ml)	DOSAGGIO mg/kg	DOSAGGIO MASSIMO NELL'ADULTO
<i>Lidocaina 2%</i>	20	8,3 13,8	3 7	300 mg senza vasocostrittore 500 mg con vasocostrittore
<i>Mepivacaina 2-3%</i>	20 30	8,5	5 7	400 mg senza vasocostrittore 500 mg con vasocostrittore
<i>Prilocaina 3%</i>	30	8,3	6 9	500 mg senza vasocostrittore 600 mg con vasocostrittore
<i>Bupivacaina 0,5%</i>	5	10	2	150 mg con vasocostrittore
<i>Articaina 4%</i>	40	7	7	500 mg con vasocostrittore

Tabella 16
INTERAZIONI DEGLI ANESTETICI LOCALI

INTERAZIONE	RISCHIO *	MECCANISMO E MANIFESTAZIONI CLINICHE
<i>Altri anestetici locali</i>	1	Tossicità per effetto di sommazione con altri anestetici locali, l'associazione è possibile ma la dose totale non deve superare il dosaggio massimo raccomandato.
<i>Anestetici locali con analgesici narcotici</i>	1	La sedazione con oppioidi può aumentare il rischio di tossicità da anestetici locali (depressione SNC). Il rischio è maggiore nell'infanzia.
<i>Prilocaina e benzocaina con altri farmaci</i> (nitrati, dapsona, sulfonamide)	4	Il sovradosaggio di prilocaina in pazienti con deficit enzimatico determina metaemoglobinemia. Il rischio è aumentato nel caso siano somministrati altri farmaci ossidanti (che ossidano, cioè l'atomo di ferro dell'emoglobina).
<i>Esteri dell'acetanilide con sulfonamidi</i> (Procaina, tetracaina con sulfametossazolo)	5	Il metabolita della procaina (PABA o ac para-aminobenzoico) è un substrato utile ai batteri per la sintesi di acido folico. La sua aumentata disponibilità riduce l'efficacia dei sulfamidici che agiscono per competizione sul PABA.
<i>Amidi dell'acetanilide con inibitori del metabolismo epatico</i> (Cimetidina, propranololo)	5	L'inibizione della funzionalità epatica riduce il metabolismo dell'anestetico locale; l'aumento della concentrazione dell'anestetico è comunque ridotto. Le precauzioni di impiego consistono nella utilizzazione di una dose ridotta di anestetico.

* Punteggio di significatività delle interazioni stabilito in base alla gravità dell'effetto e la documentazione scientifica disponibile:

- 1 effetto maggiore, potenzialmente pericoloso per la vita; stabilito, probabile o sospetto in base alla documentazione
- 2 effetto moderato che può causare patologia; stabilito, probabile o sospetto
- 3 effetto minore, di scarsa entità o non rilevabile clinicamente; stabilito, probabile o sospetto
- 4 effetto maggiore o moderato; possibile
- 5 effetto minore; possibile o improbabile.

pranololo, metoprololo e nadololo) inibiscono il metabolismo epatico degli anestetici amidici; ne consegue un modesto aumento della concentrazione plasmatica di lidocaina e possibile comparsa di effetti neurologici e cardiaci indesiderati in caso di somministrazione di dosi elevate di anestetico. La bupivacaina riduce il legame alle proteine seriche della mepivacaina aumentandone la quota libera e quindi il rischio di tossicità sistemica; la somministrazione in associazione dei due farmaci contemporanea è controindicata.

2.2.2 Vasocostrittori

I vasocostrittori usati nelle soluzioni di anestetico locale sono l'adrenalina (o epinefrina), la levonordefrina (o noradrenalina) e la felipressina.

Gli effetti indesiderati dei simpaticomimetici derivano dall'interazione con recettori diversi:

- l'effetto alfa aumenta le resistenze arteriolari periferiche (vasocostrizione) e riduce la perfusione tissutale
- l'effetto beta 1 aumenta la contrattilità, la frequenza ed eccitabilità cardiaca.

- l'effetto beta 2 riduce il tono arteriolare e la pressione sanguigna, causa broncodilatazione

L'adrenalina è un alfa-beta stimolante; ma nel sito di iniezione predomina la vasocostrizione alfa mediata; a livello sistemico l'effetto beta 1 cronotropo, dromotropo, inotropo sul miocardio.

La noradrenalina è un alfa stimolante e causa una vasocostrizione periferica.

La tossicità da sovradosaggio dei vasocostrittori si manifesta con effetti collaterali sistemici di tipo simpaticomimetico (adrenergici) rappresentati da sintomi che scompaiono rapidamente, poiché la durata dell'azione sistemica è molto breve: tremore, pallore, nervosismo, ansietà, tachicardia, palpitazione, ipertensione arteriosa, cefalea

Le catecolamine sono presenti nelle formulazioni a varie concentrazioni (1/50.000, 1/100.000, 1/200.000); comunque la loro utilizzazione nei dosaggi consigliati è praticamente priva di effetti indesiderati, considerando che è stato dimostrato che l'infiltrazione locale con l'anestetico di una concentrazione di vasocostrittore 1/100.000, determina un incre-

mento delle catecolamine plasmatiche inferiore all'aumento causato dallo stress chirurgico (tabella 17).

Le controindicazioni all'uso dei vasocostrittori sono quindi molto ridotte (tabella 18):

- in pazienti con forte riduzione alla tolleranza all'esercizio fisico e stress per patologie cardiovascolari; peraltro classificabili come ASA 3 (American Society of Anesthesiology)

o NYAH 3 (New York Heart Association)

- patologie endocrine non controllate (ipertiroidismo, feocromocitoma)
- in gravidanze a rischio per minaccia di aborto, parto prematuro, gestosi del terzo trimestre.

Nelle tabelle 19 e 20 sono riportate le interazioni farmacologiche dei vasocostrittori con altri farmaci.

VASOCOSTRITTORE	CONCENTRAZIONE	Mg PER TUBOFIALA (1,8 ML)	DOSAGGIO MASSIMO PER SEDUTA
<i>Adrenalina</i>	1:50.000	0,036 mg	0,2 mg
	1:100.000	0,018 mg	
	1:200.000	0,009 mg	
<i>Noradrenalina</i>	1:20.000	0,09 mg	0,5-1 mg

Dosaggi in persone sane e con malattia cardiovascolare

I seguenti dosaggi consentono una durata soddisfacente dell'anestesia locale con un vasocostrittore per un buon controllo del dolore durante il trattamento:

- Per il paziente sano, il dosaggio di adrenalina è calcolato in 3 microg/kg, non superiore a 0,2 mg totali
- Per un paziente con malattia cardiovascolare che non compromette le attività, il dosaggio di adrenalina raccomandato è calcolato in 1,5 microg/kg, non superiore a 0,1 mg totale
- Per un paziente con malattia cardiovascolare che limita l'attività quotidiana o riduce la tolleranza all'esercizio fisico, il dosaggio di adrenalina raccomandato è calcolato in 0,75 microg/kg, non superiore a 0,04 mg totali.
- Si possono ridurre in modo simile i dosaggi della levonordefrina.

Controindicazioni	Uso sconsigliato per rischio importante di reazioni avverse
Tachicardia elevata	Ipertensione grave non controllata
Disturbi della conduzione da intossicazione digitalica	(>110 mmhg di pressione diastolica)
Ipertiroidismo non trattato	Aritmia cardiaca non controllata
Feocromocitoma	Angina pectoris instabile/non trattata
	Ischemia miocardica e infarto nei 3-6 mesi precedenti
	Insufficienza cardiaca congestizia incontrollata (NYHA 3)
Cautela per rischio di interazione farmacologica	Accidente cerebrovascolare negli ultimi 3-6 mesi
Antidepressivi triciclici	Anestesia generale con anestetici alogenati
Beta-antagonisti non cardioselettivi	Gravidanza a rischio (<i>aborto, parto prematuro</i>)

Tabella 19
INTERAZIONI DEI VASOCOSTRITTORI

INTERAZIONE	RISCHIO *	MECCANISMO E MANIFESTAZIONI CLINICHE
<i>Antidepressivi triciclici</i> (levonordefrina con imipramina)	1	Aumento degli effetti simpaticomimetici. Utilizzare con cautela l'epinefrina, evitare l'uso di norepinefrina (levonordefrina).
<i>Beta bloccanti non selettivi</i> (epinefrina con propanololo)	1	Sono possibili crisi ipertensive e aritmie. Utilizzare i vasocostrittori con cautela; monitorare frequenza cardiaca e pressione arteriosa.
<i>Anestetici generali</i> (epinefrina con alotano)	1	Aumento del rischio di aritmie cardiache; chiedere consulenza anestesiologicala.
<i>Cocaina</i> (epinefrina con cocaina)	1	Possibili aritmie e crisi ipertensive. Evitare la somministrazione contemporanea.
<i>Antipsicotici o altri alfa bloccanti</i> (epinefrina con clorpromazina)	4	Peggioramento dell'ipotensione arteriosa in caso di sovradosaggio dell'antipsicotico. Utilizzare con cautela.
<i>Simpaticolitici ganglioplegici</i> (guanetidina)	4	Potenziamento dell'effetto simpaticomimetico. Utilizzare con cautela i vasocostrittori.
<i>Ormone tiroideo</i> (epinefrina con tiroxina)	4	Effetto di sommazione possibile in caso di sovradosaggio di ormoni tiroidei. Usare i vasocostrittori con cautela in presenza di sintomi di ipertiroidismo.
<i>Inibitori delle IMAO</i> (inibitori delle monoammino-ossidasi)	5	Nessuna evidenza sostanziale di interazione.

* Punteggio di significatività delle interazioni stabilito in base alla gravità dell'effetto e la documentazione scientifica disponibile:
 - 1 effetto maggiore potenzialmente pericoloso per la vita; stabilito, probabile o sospetto in base alla documentazione
 - 2 effetto moderato che può causare patologia; stabilito, probabile o sospetto
 - 3 effetto minore di scarsa entità o non rilevabile clinicamente; stabilito, probabile o sospetto
 - 4 effetto maggiore o moderato; possibile
 - 5 effetto minore; possibile o improbabile.

Tabella 20
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEI SIMPATICOMIMETICI ADRENALINA E NORADRENALINA

INTERAZIONE	EFFETTO	PRECAUZIONI
Anestetici volatili alogenati	Grave aritmia ventricolare per aumento della reattività cardiaca.	Associazione sconsigliata.
Antidepressivi triciclici	L'inibizione dell'ingresso di adrenalina o noradrenalina nella fibra simpatica causa un eccesso di soatnza che può causare ipertensione arteriosa parossistica e aritmia cardiaca.	Precauzioni di impiego Limitarne l'apporto nell'adulto a meno di 0,1 mg. di adrenalina in 10 min. o 0,3 mg. in un'ora.
Guanetidina e ganglioplegici	Rilevante aumento della pressione arteriosa (iperreattività legata alla riduzione del tono simpatico e/o alla inibizione dell'ingresso di adrenalina o noradrenalina nella fibra simpatica.	Associazione sconsigliata Evitare l'associazione o ridurre il dosaggio dei simpaticomimetici.
IMAO non selettivi e selettivi moclobemide, toloxatone	Aumento dell'azione pressoria dell'adrenalina e noradrenalina, frequentemente di modesta entità.	Precauzioni di impiego Controllare la pressione arteriosa

2.3 ANTIBIOTICI

2.3.1 Introduzione

Gli antibiotici comunemente prescritti in terapia odontoiatrica presentano alcune comuni caratteristiche di sicurezza e maneggevolezza (tabella 21):

- sono prescritti secondo il principio della terapia ragionata; scelti, cioè, tra le sostanze attive verso la flora batterica dominante nel cavo orale costituita da germi aerobi gram positivi e anaerobi gram positivi e negativi, ceppi batterici comunemente agenti eziologici delle infezioni odontostomatologiche
- sono provvisti di tossicità selettiva, interferendo con una

funzione vitale specifica dei batteri senza influenzare le cellule ospiti (tabella 22)

- sono caratterizzati da un elevato indice terapeutico (rapporto tra dose tossica e dose terapeutica).

Nel tempo il pattern d'uso degli antibiotici si è modificato, con una riduzione dell'uso della penicillina standard e cefalosporine di prima generazione, mentre si è incrementato l'impiego dell'amoxicillina e delle cefalosporine di seconda generazione.

2.3.2 Effetti indesiderati e controindicazioni

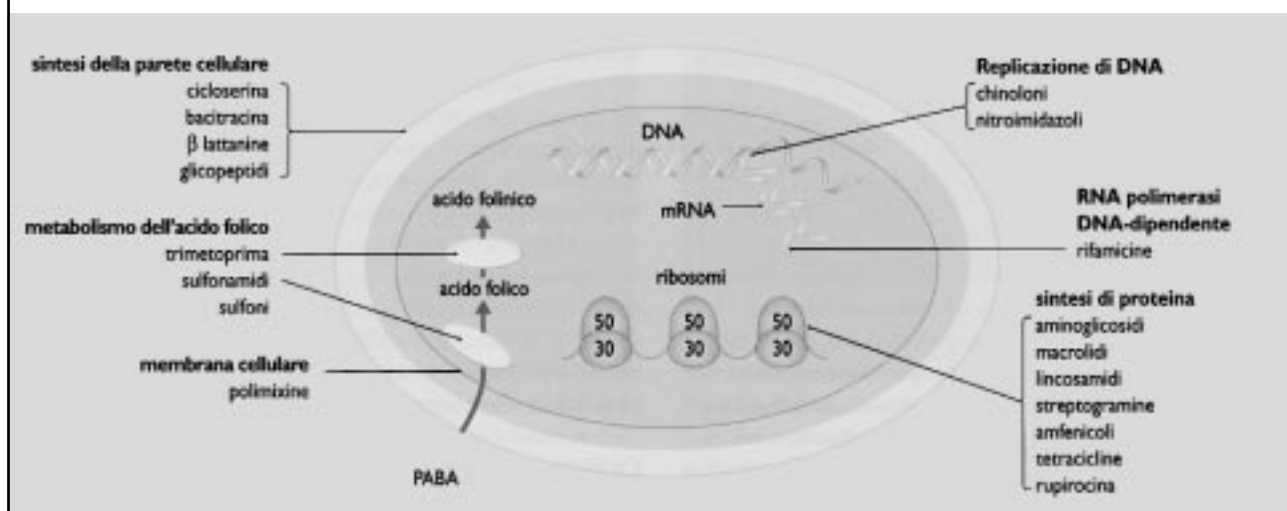
Gli effetti indesiderati a livello gastrointestinale sono le reazioni avverse più frequenti per tutti gli antibiotici sommini-

Tabella 21
ANTIBIOTICI COMUNEMENTE PRESCRITTI IN ODONTOIATRIA

1 ^A SCELTA	1 ^A SCELTA*	INDICAZIONI SPECIFICHE**
PENICILLINE STANDARD <i>Penicillina V</i>	LINCOMICINE <i>Clindamicina</i>	DERIVATI IMIDAZOLICI <i>Metronidazolo</i>
AMINOPENICILLINE <i>Ampicillina, amoxicillina</i>	MACROLIDI <i>Eritromicina, claritromicina, azitromicina</i>	TETRACICLINE <i>Clortetraciclina</i> <i>Dossiciclina</i> <i>Minociclina</i>
PENICILLINE CON INIBITORI DELLE BETALATTAMASI <i>Amoxicillina con acido clavulanico</i>	CEFALOSPORINE <i>Cefalexina, Cefadroxil, Cefaclor</i>	

*Allergia alle penicilline ** Indicati prevalentemente per le infezioni parodontali

Tabella 22
MECCANISMO DI AZIONE DEGLI ANTIBIOTICI



strati per via orale; risultano generalmente di ridotta significatività clinica (cfr paragrafo 2.3.4).

Le penicilline sono farmaci ad escrezione renale che risultano di prima scelta per il loro ampio spettro antibatterico e basso costo. Le principali considerazioni sono inerenti, non tanto ai potenziali effetti tossici, quanto ad un'ampia gamma di reazioni immunologiche che si verificano con un'incidenza variabile dallo 0,7 all'8% dei cicli terapeutici. Le reazioni allergiche agli antibiotici possono presentarsi in varie forme contraddistinte da diversa gravità con localizzazione d'organo (rash cutanei locali o generalizzati, broncospasmo) o sistemici (anafilassi, ecc).

Le reazioni più frequenti sono quelle di tipo IgE-mediato come l'orticaria angioedema, l'edema della glottide, l'asma bronchiale ed eccezionalmente l'anafilassi. Quest'ultima presenta un'incidenza dello 0,004-0,015% e si complica con esito letale ogni 50.000-100.000 casi.

Le cefalosporine, consigliate in odontoiatria, sono limitate ad alcune sostanze di 1° e 2° generazione, somministrabili per via orale che, tuttavia, risultano meno efficaci delle penicilline in termini di ampiezza dello spettro d'azione e assorbimento (cfr amoxicillina). Altri composti di 2°, 3° e 4° generazione risultano di eccezionale applicazione, riservata a indicazioni specifiche; in quanto rappresentano farmaci potenti, provvisti di effetti collaterali e costosi. Si tratta di betalattamici, ad escrezione renale, con struttura simile alle penicilline e possono causare reazione allergica crociata; è stato registrato, comunque, un forte ridimensionamento della cross-reattività fra betalattamine. L'incidenza di allergia indotta da cefalosporine si aggira sul 4%; il rischio di anafilassi è inferiore allo 0,02% nella popolazione generale e minore allo 0,04-0,08% nei pazienti con

pregressa allergia alle penicilline.

I macrolidi sono metabolizzati ed escreti dal fegato e possono determinare disturbi con la funzionalità epatica; presentano, inoltre, effetti collaterali rari e prevalentemente a livello gastrointestinale. L'eritromicina etilsuccinato è il sale di scelta per l'adulto; l'estolato è controindicato negli adulti e in gravidanza per la possibile insorgenza di epatiti colostatiche, mentre è indicato nei bambini dove assicura elevate concentrazioni tissutali. Le reazioni allergiche ai macrolidi sono infrequenti (0,5% dei pazienti trattati) e di scarso rilievo clinico (orticaria, rash cutaneo).

La multiple drug allergy syndrome consiste in reazioni allergiche tra antibiotici tra loro chimicamente non correlati; a tale proposito è stato segnalato recentemente un significativo aumento di reazioni allergiche ad antibiotici non betalattamici (compresi i macrolidi) in soggetti con pregresse manifestazioni allergiche IgE mediate a penicilline e cefalosporine.

Il metronidazolo causa effetti gastrointestinali, cefalea, sapore metallico in bocca, secchezza delle fauci e parestesie (reversibili alla sospensione del trattamento), colorazione rossastra delle urine, effetto Antabuse (crampi addominali e vomito per contemporanea assunzione di alcol).

Le tetracicline presentano effetti indesiderati gastrointestinali, si depositano nei tessuti duri (ossa e denti) e possono provocare fotosensibilizzazione ed epatotossicità. La fotosensibilizzazione è un raro effetto indesiderato che si manifesta con reazioni cutanee (eccezionalmente con fotonicolisi); per tale motivo è consigliabile evitare l'esposizione al sole e ai raggi ultravioletti durante la terapia.

I principali effetti indesiderati degli antibiotici sono riportati nella tabella 23.

Tabella 23
PRINCIPALI EFFETTI INDESIDERATI E CONTROINDICAZIONI DEGLI ANTIBIOTICI

EFFETTO	SINTOMATOLOGIA	CONTROINDICAZIONI
Ipersensibilità	Reazioni allergiche d'organo o sistemiche	<i>Ipersensibilità nota al farmaco</i> <i>Ipersensibilità crociata di gruppo</i>
Disturbi gastrointestinali	Intolleranza gastrointestinale Dismicrobismo intestinale, candidosi, colite pseudomembranosa	<i>Sospensione del trattamento orale in presenza di sintomi</i>
Epatotossicità	Aumento delle transaminasi (tetracicline) Colostasi (macrolidi)	<i>Grave insufficienza epatica</i> <i>Sindrome ostruttiva delle vie biliari</i>
Gravidanza, allattamento, infanzia	Deposito nei tessuti calcificati (tetracicline) Teratogenicità (metronidazolo)	<i>Controindicazione alle tetracicline in gravidanza e allattamento</i> <i>Controindicazione all'uso di tetracicline in bambini con età <8anni</i>

2.3.3 Precauzioni e avvertenze

Ai fini di un corretto uso degli antibiotici vanno rispettate alcune semplici indicazioni:

- Ricorrere agli antibiotici solo in presenza di specifiche indicazioni
- Accertarsi di eventuali precedenti allergici
- Utilizzare una terapia ragionata diretta contro l'agente eziologico più probabile
- Usare l'antibiotico a dosaggio pieno per almeno 5 giorni prima di considerarlo inefficace
- Prolungare la terapia oltre la scomparsa della sintomatologia clinica (2-3 giorni)
- L'associazione con vitaminici è priva di razionale; può trovare indicazione in anziani, in bambini e in pazienti con scadute condizioni generali, nelle quali uno stato di denutrizione sia associato all'infezione

Nelle infezioni miste nelle quali si intenda utilizzare la clindamicina, attiva su anaerobi gram+ e gram-; essa va associata a un betalattamico per ampliare lo spettro ai germi aerobi gram+.

Nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <10ml/min) in terapia con penicilline è necessaria la riduzione della posologia di 1/3 o 1/2, ad esempio somministrando la dose normale ogni 12-24 ore; mentre dopo la seduta di dialisi va somministrata una dose supplementare. Invece, i pazienti con insufficienza renale moderata non necessitano di aggiustamenti terapeutici.

2.3.4 Prevenzione degli effetti gastrointestinali

La via orale è la modalità di somministrazione più comune per praticità, migliore compliance da parte del paziente e minore rischio di gravi manifestazioni allergiche.

I farmaci con assorbimento intestinale lento o incompleto, possono interferire con la flora batterica intestinale, determinando fenomeni di:

- intolleranza gastrointestinale caratterizzata da nausea, vomito, anoressia, dispesia, crampi gastrointestinali, senso di peso, dolori addominali, distensione addominale, meteorismo (flatulenza), disturbi dell'alvo (stipsi, diarrea)
- dismicrobismo intestinale con candidosi, dolori addominali, tenesmo, diarrea, colite pseudomembranosa

La diarrea è un problema che comunemente si associa alla terapia antibiotica; disturbi di lieve entità possono essere trattati con diversi metodi in relazione alla gravità degli effetti collaterali:

- Prescrivere farmaci ad assorbimento intestinale più rapido e completo (amoxicillina)
- Assumere l'antibiotico durante i pasti; accorgimento che può diminuire l'assorbimento di alcuni farmaci; mentre per altri l'assorbimento non è influenzato dal cibo (eritromicina, clindamicina)
- Associare fermenti lattici
- Passare all'utilizzazione di farmaci per via parenterale

In particolare un'infezione da *Clostridium Difficile* può generare in una grave forma di colite pseudomembranosa

che, non trattata, può evolvere sino in megacolon tossico e perforazione intestinale. Quasi tutti gli antibiotici sono stati implicati nell'infezione da *Clostridium Difficile* (penicilline, macrolidi, cefalosporine, tetracicline) ma la frequenza è relativamente più frequente per la clindamicina (1:50.000 trattamenti).

In presenza di colite pseudomembranosa, con un numero di scariche >5/die, è necessario sospendere il trattamento orale e prescrivere una terapia con vancomicina per os (125-500 mg ogni 6-8 ore per 10 giorni).

2.3.5 Uso in gravidanza, allattamento ed età infantile

Le penicilline e le cefalosporine (ad uso orale di 1° e 2° generazione) e l'eritromicina etilsuccinato sono farmaci sicuri che non comportano un aumento di rischio di effetti indesiderati.

Si deve utilizzare cautela nella prescrizione di clindamicina in gravidanza (uso sconsigliato).

Il metronidazolo è controindicato in gravidanza (teratogenicità) e in allattamento.

Le tetracicline sono controindicate in gravidanza e nei bambini sotto gli 8 anni, per gli effetti di accumulo nei tessuti calcificati in accrescimento e per l'inibizione della sintesi proteica e rallentando la crescita ossea; nello smalto causando colorazione dei denti e diminuita resistenza alle carie.

2.3.6 Interazioni farmacologiche

Tutti gli antibiotici possono causare una riduzione dell'efficacia dei contraccettivi orali, accelerandone il transito intestinale e/o l'assorbimento.

I topici gastrointestinali, il carbone e gli antiacidi (sali di alluminio, di calcio e di magnesio), in associazione o non agli alginati, interagiscono con alcuni farmaci adsorbiti per via orale, determinando una diminuzione dell'assorbimento gastrointestinale dei medicinali qualora somministrati contemporaneamente. Per precauzione, conviene somministrare gli antiacidi, il carbone e i topici gastrointestinale a distanza dagli altri medicinali.

Il sistema del citocromo P-450 comprende una serie di isoenzimi che sono responsabili della metabolizzazione di molti farmaci. L'isoenzima CYP3A4 rappresenta il 60% del sistema citocromiale degli epatociti e il 70% di quello degli enterociti della parete intestinale.

Molti antibiotici e antimicotici inibiscono l'isoenzima, aumentando l'emivita plasmatica, la concentrazione ematica e la tossicità di altri farmaci che sono metabolizzati dallo stesso sistema di detossificazione. Tale meccanismo è alla base di alcune interazioni farmacocinetiche che sconsigliano l'associazione di alcuni farmaci (tabella 24).

Infine da segnalare che i macrolidi e gli antimicotici derivati dei nitro-imidazoli sono stati associati ad aritmie cardiache (torsioni di punta) per interazione con farmaci che prolungano l'intervallo QT sull'elettrocardiogramma.

Nelle tabelle 24, 25, 26 e 27 sono riportate le interazioni farmacologiche delle diverse classi di antibiotici.

Tabella 24 - INTERAZIONI DEGLI ANTIBIOTICI

INTERAZIONE	RISCHIO	MECCANISMO E MANIFESTAZIONI CLINICHE
<i>Antibiotici battericidi in associazione con batteriostatici</i>	2	Teoricamente i battericidi sono più efficaci sui batteri in attiva replicazione: I batteriostatici possono antagonizzare l'azione battericida arrestando la crescita batterica. L'interazione non è dimostrata in modo consistente in clinica.
<i>Penicilline, cefalosporine, eritromicina, claritromicina, tetracicline, metronidazolo + contraccettivi orali estroprogestinici</i>	4	Casi sporadici hanno riportato gravidanze indesiderate per assunzione orale contemporanea di antibiotici e contraccettivi. Si ipotizza che gli antibiotici riducendo la normale flora batterica intestinale, possano interferire con il ricircolo enteroepatico degli estrogeni, risultando dosi ematiche subterapeutiche ed ovulazione. Con l'eccezione della rifampicina, gli studi clinici non hanno dimostrato tale interazione.
<i>Metronidazolo con alcool</i>	2	Il metronidazolo produce un effetto disulfiram inibendo l'enzima acetaldeide deidrogenasi. L'accumulo di acetaldeide causa cefalea, palpitazioni, nausea, arrossamento del viso.
<i>Metronidazolo con litio</i>	1	Il metronidazolo inibisce l'escrezione renale del litio, elevandone la concentrazione ematica la tossicità da litio si manifesta con confusione, atassia, nefrotossicità.
<i>Tetracicline con prodotti contenenti cationi divalenti (Al, Mg, Ca, Fe) o trivalenti (Fe)</i>	2	Le tetracicline chelano i cationi e risultano meno assorbite. Gli antiacidi aumentano il pH gastrointestinale e ne riducono l'assorbimento. Il livello serico di tetracicline può diminuire del 20-100%, riducendo l'efficacia antibiotica.
<i>Tetracicline o altri antibiotici a largo spettro con warfarina o dicumarolici</i>	4	Gli antibiotici a largo spettro diminuiscono la flora intestinale che sintetizza la vit K, cofattore della coagulazione. Poiché il meccanismo anticoagulante di warfarina e dicumarolici agisce sui fattori della coagulazione vitK dipendenti, si determina un aumentato rischio di sanguinamento. L'interazione si manifesta solo nei pazienti con ridotto introito di vit K.
<i>Tetracicline con litio</i>	4	Riportato un singolo caso di tossicità da litio, non confermato da un ulteriore studio.
<i>Eritromicina o tetracicline con digossina</i>	1	Questi antibiotici riducono la flora batterica intestinale e in particolare l' <i>Eu-bacterium Lentum</i> , che metabolizza una quantità significativa di digossina nel 10% dei pazienti. Può determinarsi un aumento della digossinemia e sintomi di intossicazione digitalica: salivazione, disturbi della vista e aritmie.
<i>Eritromicina, claritromicina o metronidazolo con warfarina o dicumarolici</i>	1	Gli antibiotici diminuiscono il metabolismo degli anticoagulanti orali e aumentano il tempo di protrombina. I sintomi consistono in ematuria, ematomi, ecchimosi.
<i>Eritromicina, claritromicina, ketoconazolo, itraconazolo e altri farmaci metabolizzati dal citocromo P-450</i>	Varia in relazione ai diversi farmaci	Gli antimicrobici bloccano il metabolismo e aumentano i livelli ematici di molti farmaci. La severità degli effetti indesiderati dipende dall'indice terapeutico dei farmaci interagenti.
<i>Astemizolo, terfenadina, cisapride</i>	1	Aritmie ventricolari potenzialmente mortali (torsioni di punta). Il metronidazolo aumenta i livelli ematici di cisapride.
<i>Alfentanil</i>	1	Rafforzata e prolungata depressione respiratoria (eccetto ketoconazolo).
<i>Bromocriptina</i>	1	Aumentato rischio di effetti indesiderati a carico del SNC con discinesie e ipertensione arteriosa.

INTERAZIONE	RISCHIO	MECCANISMO E MANIFESTAZIONI CLINICHE
<i>Carbamazepina</i>	1	Aumentato rischio di atassia, vertigini, stordimento e confusione. Arresto cardiaco riportato in un bambino in cura con eritromicina.
<i>Ciclosporina</i>	1	Rinforzo dell'immunosoppressione e nefrotossicità.
<i>Felodipina e calcio antagonisti</i>	1	Aumentato rischio di ipotensione, tachicardia, edema.
<i>Mertilprednisolone, prednisone</i>	1	Aumentato rischio di sindrome di Cushing e immunosoppressione
<i>Teofillina</i>	1	Aumentato rischio di tachicardia, aritmia, tremori, convulsioni. Il ketoconazolo non è implicato in questi effetti
<i>Lovastatina e altre statine</i>	1	Dolore muscolare e rabdomiolisi. Interazione farmacocinetica dimostrata per gli antimicotici azoli
<i>Triazolam o midazolam orale</i>	2	Aumenti marcati dei livelli ematici delle benzodiazepine per via orale con aumento dell'effetto sedativo in durata e profondità.
<i>Disopiramide</i>	4	Rare segnalazioni di aritmie o blocco cardiaco per associazione con l'eritromicina. Necessari ulteriori studi

*Punteggio di significatività delle interazioni stabilito in base alla gravità dell'effetto e la documentazione scientifica disponibile:

- 1 effetto maggiore, potenzialmente pericoloso per la vita; stabilito, probabile o sospetto in base alla documentazione
- 2 effetto moderato che può causare patologia; stabilito, probabile o sospetto
- 3 effetto minore, di scarsa entità o non rilevabile clinicamente; stabilito, probabile o sospetto
- 4 effetto maggiore o moderato; possibile
- 5 effetto minore; possibile o improbabile.

Tabella 25
ANTIBIOTICI BATTERIOSTATICI E BATTERICIDI

BATTERICIDI		BATTERIOSTATICI	
Penicillina V	Cefalessina	Eritromicina	Clindamicina Tetraciclina
Amoxicillina	Cefadroxil	Claritromicina	Dossiciclina
	Metronidazolo		

Tabella 26

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE COMUNI DEI MACROLIDI

INTERAZIONE	EFFETTO	PRECAUZIONI
Alcaloidi della segale cornuta (diidroergotamina, ergotamina)	Ergotismo per diminuzione dell'eliminazione epatica degli alcaloidi della segale cornuta.	Controindicazione
Alfentanil	Diminuzione significativa della clearance dell'alfentanil e depressione respiratoria.	Precauzioni di impiego Aggiustamento della posologia dell'alfentanil.
Atorvastatina	Aumento di effetti indesiderati dose-dipendenti, (rabdomiolisi) per riduzione del metabolismo epatico dell'ipocolesterolemizzante.	Precauzioni di impiego Diminuire la posologia dell'ipocolesterolemizzante.
Bromocriptina	Aumento della concentrazione plasmatica di bromocriptina con incremento dell'attività antiparkinsoniana o tossicità da sovradosaggio.	Associazione sconsigliata
Carbamazepina	Aumento della concentrazione plasmatica di carbamazepina con sintomi di sovradosaggio per inibizione del suo metabolismo epatico.	Associazione sconsigliata Utilizzare altri macrolidi per i quali il rischio di interazione è considerata minimo o nullo.
Ciclosporina, tacrolimus	Aumento della concentrazione plasmatica dell'immunosoppressore e della creatinemia per inibizione del metabolismo epatico.	Associazione sconsigliata
Digossina	Aumento della digossinemia per incremento del suo assorbimento.	Precauzioni di impiego Controllo medico e monitoraggio della digossinemia.
Lisuride	Aumento della concentrazione plasmatica di lisuride con sintomi dopaminergici (nausea, vomito, sonnolenza, astenia).	Precauzioni di impiego Controllo medico e aggiustamento della posologia della lisuride.
Midazolam, triazolam	Aumento della concentrazione plasmatica delle benzodiazepine per diminuzione del loro metabolismo epatico con aumentata sedazione.	Precauzioni di impiego Aggiustamento della posologia delle benzodiazepine durante il trattamento.
Teofillina e aminofillina	Sovradosaggio della teofillina, per riduzione della sua eliminazione epatica.	Associazione sconsigliata Usare altri macrolidi la cui interferenza è considerata nulla.
Triazolam	Disturbi del comportamento.	Associazione sconsigliata
Warfarina	Rischio di emorragie dovute all'aumento dell'effetto anticoagulante per inibizione del metabolismo epatico dell'anticoagulante.	Precauzioni di impiego Controllo del tasso di protrombina e dell'INR. Aggiustamento della posologia dell'anticoagulante orale durante il trattamento e negli otto giorni successivi alla sospensione.
Medicinali causa di torsioni di punta: cisapride, antistaminici anti-H1 non sedativi (astemizolo, ebastina, terfenadina), amiodarone, bepridil, disopiramide, alofantrina, pentamidina, chinidinici, sotalolo, sparloxacina, sultopride, terfenadina, vincamina	Aritmia ventricolare, (torsioni di punta) per riduzione del metabolismo epatico.	Controindicazione Cisapride, antistaminici anti-H1 non sedativi, amiodarone, bepridil, disopiramide, chinidinici, sotalolo, sultopride, terfenadina, vincamina. Associazione sconsigliata Alofantrina, pentamidina, sparfloxacina: se l'associazione non può essere evitata, si raccomanda stretto controllo medico.
Inibitori delle proteasi con claritromicina (indinavir, ritonavir claritromicina)	Aumento della concentrazione plasmatica di claritromicina e inibizione della formazione del suo metabolita attivo.	Da tenere in considerazione
Rifabutina, rifamicina con claritromicina	Possibile aumento degli effetti indesiderato della rifabutina (uveite) per aumento della concentrazione ematica.	Precauzioni di impiego Controllo medico

Tabella 27
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEL METRONIDAZOLO, LINCOSAMIDI E TETRACICLINE

INTERAZIONE	EFFETTO	PRECAUZIONI
METRONIDAZOLO		
Anticoagulanti orali	Aumento dell'effetto dell'anticoagulante per diminuzione del suo metabolismo epatico.	Precauzioni di impiego Controllare il tasso di protrombina e dell'INR per aggiustamento della posologia dell'anticoagulante.
Alcool	Effetto antabuse (sensazione di calore, rossore, vomito, tachicardia).	Associazione sconsigliata Evitare il consumo di bevande alcoliche.
Disulfiram	Stato confusionale e delirio.	Associazione sconsigliata
Fluorouracile	Aumento della tossicità del fluorouracile per riduzione della sua clearance.	Da tenere in considerazione
LINCOSAMIDI		
Topici gastrintestinali (sali e idrossidi di alluminio)	Diminuzione dell'assorbimento gastrintestinale delle lincosamidi per via orale.	Precauzioni di impiego Somministrare gli antiacidi a distanza di 2 ore dall'assunzione delle lincosamidi.
Curarici	Potenziamento dei curarici per somministrazione parenterale dell'antibiotico.	Precauzioni di impiego Controllare il grado di curarizzazione alla fine dell'anestesia.
TETRACICLINE		
Anticoagulanti orali	Aumento dell'effetto dell'anticoagulante orale e del rischio di emorragie.	Precauzioni di impiego Controllare il tasso di protrombina e INR per variare la posologia dell'anticoagulante.
Retinoidi	Rischio di ipertensione endocranica.	Controindicazione
Didanosina	L'antiacido contenuto nella compressa aumenta del pH gastrico e ha un effetto chelante, diminuendo l'assorbimento gastrintestinale delle tetracicline.	
Sali di ferro per via orale	Chelazione degli ioni Fe ⁺⁺ e Fe ⁺⁺⁺ con formazione di complessi insolubili e diminuzione dell'assorbimento gastrintestinale delle tetracicline.	Precauzioni di impiego Somministrare il farmaco a distanza di 2 ore dalla assunzione delle tetracicline.
Topici gastrintestinali (sali, ossidi, idrossidi di magnesio, alluminio e calcio)	Diminuzione dell'assorbimento gastrintestinale delle tetracicline.	
Anticonvulsivanti induttori enzimatici con doxiciclina	Aumento del metabolismo epatico e diminuzione della concentrazione plasmatica.	Precauzioni di impiego Aggiustamento aumentando la posologia giornaliera o dividendo la dose in 2 somministrazioni giornaliere.

BIBLIOGRAFIA

1. L'Informatore farmaceutico. Parafarmaci, OEMF International srl, 1999, Mi.
2. Moore PA, Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with local anesthetics, sedatives and anxiolytics. Part IV of a series. J Am Dent Assoc. 1999 Apr; 130(4):541-54, Review
3. Moore PA, Selecting drugs for the pregnant dental patient. J Am Dent Assoc. 1998 sep;129(9):1281-6. Review
4. Moss AJ. The QT interval and torsade de pointes. Drug Safety 1999; 21:5-10, 81-7.
5. Page C, Curtis MJ, Sutter MC, Walker MJ, Hoffman BB, Farmacologia integrata, Casa Editrice Ambrosiana, Pisa, 1999
6. Quarantino D., Long-term tolerability of nimesulide and acetaminophen in nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients, Annals of Allergy, Asthma & Immunology, vol. 79, n. 1, July 1997
7. Rabasseda X.: Nimesulide : un farmaco antinfiammatorio che inibisce selettivamente la ciclossigenasi 2, Drugs of today, 32, suppl. 1/11, 1996: 1-24
8. Rabasseda X. : Sicurezza e tollerabilità della nimesulide: dieci anni di esperienza clinica, Drugs of today, 33, suppl. 1, 1997
9. Rocca G., Ricci E., Toldonato M., Giura V., Marchisio B., Bresso F., Prescrivere Il nuovo prontuario terapeutico, Ed. Minerva Medica, Torino 1997.
10. Roujeau JC, Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. New England Journal of Medicine 1994; 10: 1272-85.
11. SEARLE, Interazioni tra farmaci, Cedof-Vidal Spa editore, Milano, 1998
12. Senna G.E. e Altri, Nimesulide in the treatment of patients intolerant of aspirin and other NSAIDs, Drug Safety, 14 (2): 94-113, feb. 1996.
13. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. British Medical Journal 2000; 320: 1441.
14. Tabaqchali S, Jumaa P. Diagnosis and management of Clostridium difficile infection. British Medical Journal 1995; 310: 1375-80.
15. Yagiela JA, Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with vasoconstrictors. Part V of a series. J Am Dent Assoc. 1999 May; 130(5): 701-9. Review
16. Who collaborating center for drug statistics Methodology, WHO, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 1998, Oslo.
17. Wilson R. Upward trend in acute anaphylaxis continued in 1998-9. British Medical Journal 2000; 321: 1021.

La libertà di terapia dell'odontoiatra trova la sua limitazione nel dovere e nella responsabilità di bilanciare diversi fattori che concorrono a formare una corretta prescrizione farmacologica: il rapporto rischio-beneficio che intercorre tra i risultati terapeutici attesi e gli effetti indesiderati; il rapporto costo-beneficio che pone in relazione l'efficacia terapeutica con il costo economico e le nozioni di farmacoeconomia; l'accettazione da parte del paziente che tiene conto della facilità e della frequenza delle somministrazioni.

In particolare, pur riconoscendo un rischio ridotto di effetti indesiderati, è necessario soppesare il rapporto rischio-beneficio e scegliere la sostanza farmacologica in base ad una adeguata conoscenza del paziente, della patologia e della farmacologia della sostanza.

Nella prassi odontoiatrica, a differenza dalla medicina, il riscontro di reazioni indesiderate, è un evento infrequente, che generalmente presenta una bassa significatività clinica.

A fronte di queste rassicuranti osservazioni, comunque, si deve ricordare che le reazioni indesiderate rappresentano un rischio reale di potenziali reazioni anche gravi.

Le linee terapeutiche contenute in questo quaderno, e in tutta la collana, sono state scritte, con il contributo assolutamente gratuito, da esperti di diversi settori con autorevolezza e piena libertà.

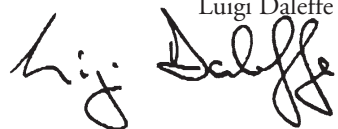
Si tratta di un'opera di aggiornamento professionale, ideata per rimanere nello studio odontoiatrico, come strumento di rapida consultazione nella prassi clinica quotidiana; per aiutare gli odontoiatri a uniformare i loro comportamenti in materia di farmacoterapia su una aggiornata base scientifica, in un'ottica di servizio alla professione e alla società.

Ci interessa, infatti, sottolineare che la prescrizione farmacologica, oltre a costituire un atto terapeutico di natura squisitamente tecnica, coinvolge anche aspetti diversi di tipo deontologico, sociale.

Curare meglio i pazienti rappresenta non solo l'aspirazione di ogni buon odontoiatra, ma anche l'istanza dei cittadini che chiedono professionisti sempre più preparati, come recentemente ribadito dalle disposizioni legislative in materia di educazione medica continua (EMC).

In quest'ottica, l'aggiornamento professionale è un impegno dell'ANDI che ben rappresenta, con i suoi numerosi associati la professione odontoiatrica in Italia.

Infine, per la collaborazione che ha reso possibile questo progetto, un sentito ringraziamento va a ROCHE, un'azienda farmaceutica da sempre impegnata sul fronte etico e deontologico al servizio della medicina.

Luigi Daleffe


Cologno al Serio, 20 Febbraio 2001

Non omnibus aegris eadem auxilia conveniunt

Non a tutti i malati si confanno gli stessi rimedi

(Aulo Cornelio Celso, I° sec dopo Cristo)

Cod. 24003650

Questa opera della collana editoriale ANDI
è stata realizzata con il contributo della



dall'Associazione Nazionale Dentisti Italiani
quale servizio ai propri soci