

I quaderni della professione - n. 8

**FABRIZIO MONTAGNA
GIUSEPPE FERRONATO**

EFFETTI INDESIDERATI E INTERAZIONI DEI FARMACI SISTEMICI IN ODONTOIATRIA

SECONDA PARTE

**ASSOCIAZIONE
NAZIONALE
DENTISTI
ITALIANI**



Edizioni Promoass

Secondo un adagio essere curati e guarire è un evento raro, rimanere come prima è la norma, mentre morire è una eccezione poiché richiede l'accanimento di numerosi medici.

Secondo un'altra massima il fatto che un medico conosca il nome della tua malattia non significa che sappia curarla.

Poco dopo la laurea, per un breve periodo, sostituii mio padre, medico generico, che commentò le terapie che avevo prescritto: "...Se sei nel dubbio non eccedere nelle prescrizioni... muoiono anche da soli..."

I paradossi sono verità parziali come fogli di carta che bruciano cadendo in un pozzo e ne illuminano per un attimo le pareti.

*Medicus dedit qui temporis morbo curam,
is plus remedii quam cutis sector dedit.*

Il medico che prescrisse alla malattia la cura del tempo,
prescrisse un rimedio migliore che se avesse adoperato il bisturi.

Anonimo

Medicus curat, natura sanat.

Anonimo

FABRIZIO MONTAGNA
GIUSEPPE FERRONATO

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

SECONDA 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

PUBBLICAZIONI DELLA STESSA CASA EDITRICE

Libri

- *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
- *Patologia orale orientata per problemi: diagnosi differenziale e terapia*, MONTAGNA F, FERRONATO G., MARTINELLI F., Promoass 2000

Monografie:

- *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
- *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
- *Effetti indesiderati e interazioni dei farmaci sistemici in odontoiatria, parte prima*, MONTAGNA F, Promoass 2001

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 SECONDA

2.4 ANTIMICOTICI	pag.	7
2.5 BENZODIAZEPINE	pag.	10
2.5.1 Introduzione	pag.	10
2.5.2 Effetti indesiderati	pag.	10
2.5.3 Avvertenza	pag.	11
2.5.4 Gravidanza, allattamento, infanzia	pag.	11
2.5.5 Interazioni farmacologiche	pag.	13
2.6 GLUCOCORTICOIDI	pag.	13
2.6.1 Introduzione	pag.	13
2.6.2 Effetti indesiderati e controindicazioni	pag.	13
2.6.3 Precauzioni e avvertenze	pag.	14
2.6.4 Uso in gravidanza, allattamento ed età infantile	pag.	14
2.7 FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI	pag.	14
2.7.1 Introduzione	pag.	14
2.7.2 Effetti indesiderati e controindicazioni ad ASA e FANS	pag.	15
2.7.3 Effetti indesiderati e controindicazioni all'ASA	pag.	17
2.7.4 Precauzioni e avvertenze	pag.	18
2.7.4.1 <i>Gestione del paziente con intolleranza all'ASA e altri FANS</i>	pag.	19
2.7.4.2 <i>Prevenzione degli effetti gastrolesivi</i>	pag.	23
2.7.5 Uso in gravidanza, allattamento ed età infantile	pag.	23
2.7.6 Interazioni farmacologiche	pag.	23
3. APPENDICE		
3.1 FARMACI IN GRAVIDANZA	pag.	24
3.2 FARMACI IN PEDODONZIA	pag.	24
3.3 PRINCIPI GENERALI DI FARMACOLOGIA	pag.	24
3.3.1 Farmacocinetica	pag.	24
3.3.1.1 <i>Assorbimento</i>	pag.	26
3.3.1.2 <i>Distribuzione</i>	pag.	27
3.3.1.3 <i>Biotrasformazione</i>	pag.	28
3.3.1.4 <i>Eliminazione</i>	pag.	28
3.3.2 Farmacodinamica	pag.	29

2.4 ANTIMICOTICI

Gli agenti antimicotici riconoscono un comune meccanismo di azione che inibisce la formazione di ergosterolo necessario alla costruzione della parete cellulare fungina; la loro utilizzazione in stomatologia è limitata a poche classi di composti (tabella 28):

- I macrolidi polienici in sospensione orale, non assorbiti per via enterale, possono produrre effetti indesiderati limitati a livello dell'apparato gastrointestinale
- Gli imidazolici, assorbiti per via enterale, possono produrre effetti indesiderati gastroenterici e sistemici

Gli effetti indesiderati più frequenti sono di modesta entità (tabella 29); si presentano prevalentemente come intolleranza gastrointestinale rappresentata da inappetenza, nausea, vomito, dispesia, crampi gastrointestinali, senso di peso, dolori addominali, distensione addominale, meteorismo (flatulenza), disturbi dell'alvo (stipsi, diarrea)

Nel 5-10% dei casi per il ketoconazolo (e in misura minore per gli altri azoli) è stato descritto un aumento delle transaminasi epatiche, in assenza di sintomatologia clinica, reversibile alla fine del trattamento; raramente sono state segnalate

epatiti colestatiche o citolitiche di natura immunoallergica. Altri effetti indesiderati si manifestano per trattamenti a lungo termine o con dosaggi elevati: cefalee, vertigini, astenia, ipokaliemia, edema, neuropatia periferica.

Non sono disponibili dati definitivi di tossicità sull'uso degli antimicotici per via sistemica in età infantile e in gravidanza e ne: ne è, pertanto, sconsigliata la prescrizione in queste condizioni; sono utilizzabili i preparati per via topica.

Gli imidazolici esercitano un effetto di inibizione sulla sintesi degli steroidi con lo stesso meccanismo con cui agiscono sull'ergosterolo della parete cellulare fungina; ne consegue che trattamenti prolungati possono causare effetti endocrini come insufficienza corticosurrenale ed effetto antiandrogenico (ginecomastia, impotenza, riduzione della libido, oligospermia).

L'assunzione concomitante di alcol e azoli può determinare un effetto "antabuse" con sensazione di calore, rossore, vomito, tachicardia.

Le interazioni farmacologiche sono state sintetizzate nella tabella 30.

Tabella 28

ANTIMICOTICI UTILIZZATI IN ODONTOIATRIA

MACROLIDI POLIENICI	DERIVATI IMIDAZOLICI	
Nistatina	Fluconazolo	Ketoconazolo
Amfotericina B	Itraconazolo	Miconazolo

Tabella 29

PRINCIPALI EFFETTI INDESIDERATI DEGLI ANTIMICOTICI IMIDAZOLICI

EFFETTO	SINTOMATOLOGIA	CONTROINDICAZIONE
Gastrointestinali	Intolleranza gastrointestinale	<i>Sospensione del trattamento in presenza di sintomi</i>
Tossicità epatica	Aumento delle transaminasi epatiche	<i>Grave epatopatia</i>
Allergia	Reazioni d'organo o sistemiche	<i>Ipersensibilità nota al farmaco</i>
Endocrini (ketoconazolo)	Effetto antiandrogenico	<i>Insufficienza corticosurrenale</i>
	Inibizione corticosurrenale	
Metabolici	Ipokaliemia, edema	<i>Gravi nefropatie</i>
Gravidanza e allattamento	Rischio di teratogenicità	<i>Controindicati i farmaci per via sistemica</i>
	Escrezione nel latte materno	

Tabella 30

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEGLI ANTIMICOTICI IMIDAZOLICI E TRIAZOLI

INTERAZIONE	EFFETTO	PRECAUZIONI
FLUCONAZOLO, ITRACONAZOLO, KETOCONAZOLO, MICONAZOLO		
Anticoagulanti orali	Inibizione del metabolismo epatico e aumento dell'effetto dell'anticoagulante orale con rischio di emorragia.	Precauzioni di impiego Controllo del tempo di protrombina e dell'INR; aggiustamento della posologia dell'anticoagulante orale durante il trattamento e negli otto giorni successivi alla sua sospensione.
Midazolam, triazolam	Riduzione del metabolismo epatico e aumento della concentrazione plasmatica della benzodiazepina con conseguente incremento dell'effetto sedativo.	Controindicazione Triazolam Associazione sconsigliata Midazolam
Medicinali che causano torsione di punta Antistaminici anti-H1 non sedativi (astemizolo, ebastina, terfenadina), cisapride	Aumentato rischio di aritmia ventricolare per riduzione del metabolismo epatico.	Controindicazione
Ciclosporina, tacrolimus Effetto non segnalato per miconazolo	Inibizione del metabolismo e aumento della concentrazione plasmatica dell'immunosoppressore e della creatinemia.	Precauzioni di impiego Controllo della funzionalità renale, e del dosaggio della concentrazione plasmatica di immunosoppressore; aggiustamento della posologia.
Rifampicina Effetto meno rilevante per fluconazolo e non segnalato per miconazolo	Diminuzione della concentrazione plasmatica e dell'efficacia dei due antimicrobici per: induzione enzimatica ad opera della rifampicina; diminuzione dell'assorbimento intestinale da parte dell'antimicotico.	Precauzioni di impiego Intervallare la somministrazione dei due antifettivi. Aggiustare la posologia o intervallare l'assunzione di 12 ore.
Didanosina con itraconazolo e ketoconazolo	Diminuzione dell'assorbimento a livello gastro-intestinale dell'itraconazolo a causa dell'aumento del pH gastrico (presenza di un antiacido nella compressa di didanosina).	Precauzioni di impiego Somministrare il ketoconazolo o 2 ore prima o 6 ore dopo la didanosina.
Fenitoina con miconazolo e fluconazolo	Inibizione del metabolismo epatico della fenitoina. con aumento della concentrazione plasmatica e tossicità.	Precauzioni di impiego Controllo medico, dosaggio della concentrazione plasmatica della fenitoina e aggiustamento della posologia
Sulfaniluree con fluconazolo e miconazolo	Aumento dell'emivita della sulfanilurea con possibile insorgenza di crisi ipoglicemiche.	Precauzioni di impiego Avisare il paziente del rischio di ipoglicemia, della necessità di controllare la glicemia e di aggiustare la posologia della sulfanilurea

INTERAZIONE	EFFETTO	PRECAUZIONI
FLUCONAZOLO		
Rifabutina	Aumento della concentrazione plasmatica e tossicità (uveite)	Precauzioni di impiego Controllo medico
Teofillina e aminofillina	Diminuzione della clearance della teofillina con aumento della concentrazione plasmatica e rischio di sovradosaggio	Precauzioni di impiego Controllo medico, adeguare la posologia della teofillina
Zidovudina	Aumento della concentrazione plasmatica e effetti indesiderati della zidovudina	Precauzioni di impiego Controllo medico
INTRACONAZOLO		
Digossina	Riduzione della clearance e aumento della digossinemia con sintomi di intossicazione digitalica (nausea, vomito, aritmia)	Precauzioni di impiego Controllo medico, ECG e della digossinemia; aggiustamento della posologia della digossina durante il trattamento
Diidropiridine	Rischio aumentato di edemi per diminuzione del metabolismo epatico della diidropiridina	Precauzioni di impiego Controllo medico ed eventuale aggiustamento della posologia della diidropiridina
Idrochinidina, chinidina	Diminuzione del metabolismo epatico dell'antiaritmico, e tossicità con acufeni e/o riduzione dell'udito (cinonismo)	Precauzioni di impiego Controllo della concentrazione plasmatica dell'antiaritmico ed eventuale diminuzione della posologia.
Induttori enzimatici: anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone	Aumento del metabolismo epatico e diminuzione della concentrazione plasmatica e dell'effetto dell'itraconazolo	Associazione sconsigliata per fenitoina Utilizzare un altro antimicotico. Precauzioni di impiego per gli altri farmaci Controllo medico, aggiustamento della posologia.
Simvastatina	Riduzione del metabolismo dell'ipocolesterolemizzante con rischio di rabdomiolisi	Associazione sconsigliata Interrompere il trattamento con la simvastatina per tutta la durata del trattamento con l'itraconazolo.
KETOCONAZOLO		
Alcool	Effetto antabuse (sensazione di calore, rossore, vomito, tachicardia)	Associazione sconsigliata Evitare il consumo di bevande alcoliche
Isoniazide	Riduzione della concentrazione plasmatica di ketoconazolo	Precauzioni di impiego Intervallare di almeno 12 ore l'assunzione dei 2 antiinfettivi.
Topici gastrointestinali sali, ossidi e idrossidi di magnesio, alluminio e calcio	Riduzione dell'assorbimento gastrointestinale del ketoconazolo per aumento del pH gastrico.	Precauzioni di impiego Somministrare i topici gastrointestinali a 2 ore di distanza dal ketoconazolo

2.5 BENZODIAZEPINE

2.5.1 Introduzione

Le benzodiazepine agiscono potenziando l'azione dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), un neurotrasmettitore del SNC con funzioni inibitorie sull'innesco del potenziale d'azione dei neuroni e quindi sulla trasmissione degli impulsi nervosi.

I diversi farmaci sono simili per meccanismo d'azione ed effetti indesiderati, differendo sostanzialmente per l'emivita; i medicinali più utilizzati per l'ansiolisi o per la sedazione in odontoiatria sono rappresentati dal diazepam, dal midazolam e dal triazolam (tabella 31).

Per la loro rapida comparsa di azione, breve emivita e mancanza di metaboliti attivi sono ottimali il midazolam (iniettabile, disponibile solo per uso ospedaliero) e il triazolam (per os, disponibile in farmacia con prescrizione medica).

2.5.2 Effetti indesiderati

L'effetto indesiderato più frequente consiste nella depressione del SNC che si manifesta con sedazione eccessiva (letar-

gia, depressione, disorientamento, amnesia) sino alla depressione respiratoria con ipoventilazione e apnea (tabella 32).

Altri effetti indesiderati correlati alla depressione del SNC sono rappresentati da: bradicardia, ipotensione arteriosa, stipsi, nausea, xerostomia, ritenzione urinaria e impotenza sessuale.

Le reazioni paradose possono presentarsi in qualsiasi soggetto ma sono più frequenti nei pazienti psichiatrici; possono manifestarsi in forma lieve priva di significato patologico (irritabilità ed euforia) o grave con agitazione psicomotoria, aggressività e allucinazioni.

La tolleranza si manifesta come una diminuzione dell'efficacia a seguito di un uso prolungato (generalmente >14 giorni) e la necessità di assumere dosi maggiori per ottenere l'effetto farmacologico. Tale situazione può condizionare situazioni di dipendenza psichica, tendenza all'abuso e conseguente comparsa di sindrome da astinenza in caso di brusca sospensione, caratterizzata da tremori, crampi addominali, mialgie, palpitazioni, ipotensione ortostatica, sudorazione, brividi, cefalea, nervosismo, ansia, agitazione, insonnia, psicosi, convulsioni.

Tabella 31

BENZODIAZEPINE UTILIZZATE IN ODONTOIATRIA

EMIVITA LUNGA (>20 ORE)		EMIVITA MEDIA (10-20 ORE)		EMIVITA BREVE (<10 ORE)	
Clorometildiazepam	(30-100)	Lorazepam	(8-24)	Temazepam	(3-25)
Diazepam	(14-70)	Lormetazepam	(<15)	Oxazepam	(3-25)
		Bromazepam	(8-20)	Triazolam	(<5)
		Alprazolam	(12-15)	Midazolam	(1,2-12)

Tabella 32

EFFETTI INDESIDERATI DELLE BENZODIAZEPINE

EFFETTO	SINTOMATOLOGIA	CONTROINDICAZIONI
Depressione del SNC	Sedazione eccessiva	<i>Controindicato se necessarie azioni che richiedano coordinazione e attenzione (guidare)</i>
	Depressione respiratoria	<i>Controindicato in insufficienza respiratoria grave e apnea durante il sonno</i>
	Tossicità da accumulo	<i>Riduzione dei dosaggi in pazienti con nefropatie, epatopatia, anziani</i>
Reazione paradossa	Reazione paradossa	<i>Cautela in pazienti psichiatrici</i>
Dipendenza	Tolleranza Tendenza all'abuso Sindrome da astinenza	<i>Sconsigliate terapie prolungate e la sospensione brusca di terapie protratte</i>
Gravidanza, allattamento, infanzia	Teratogenicità Floppy infant syndrome Sindrome da privazione del neonato e del lattante Sedazione eccessiva del bambino	<i>Controindicato nel primo semestre di gravidanza, in prossimità del parto e durante l'allattamento</i> <i>Sconsigliato in gravidanza e infanzia</i>

2.5.3 Avvertenza

Il rallentamento dei riflessi e la sonnolenza possono ostacolare lo svolgimento di attività che richiedano prontezza di riflessi e buona coordinazione motoria, come ad esempio guidare o utilizzare macchinari in movimento.

Il rischio di eccessiva sedazione per accumulo è maggiore con le benzodiazepine a lunga durata d'azione e nei soggetti con ridotta capacità di metabolizzazione (pazienti anziani, nefropatici, epatopatici); in questi casi si devono ridurre i dosaggi

La somministrazione parenterale (specie ev) va effettuata con prudenza per il pericolo di apnea e arresto cardiaco, assicurando la pronta disponibilità del flumazenil (antagonista delle benzodiazepine)

2.5.4 Gravidanza, allattamento, infanzia

L'effetto teratogeno si manifesta nel primo trimestre di gravidanza ed è legato all'assunzione cronica. Infatti le benzodiazepine superano la barriera placentare e si distribuiscono nei tessuti fetali causando una aumentata incidenza di malformazioni del SNC, cuore, apparato urinario e cavità orale (labiopalatoschisi).

L'assunzione di dosi elevate in prossimità del parto può provocare la sindrome del neonato flaccido con ipotonia, difficoltà nella respirazione e suzione, ipotermia.

I bambini di madri in terapia cronica possono presentare alla nascita sindrome da astinenza e ittero per spiazzamento competitivo della bilirubina dalle proteine plasmatiche.

Durante l'allattamento le benzodiazepine passano nel latte materno e possono accumularsi nel neonato, per immaturità

Tabella 33
EFFETTI DELLE INTERAZIONI DI SEDATIVI E ANSIOLITICI

INTERAZIONE	RISCHIO*	MECCANISMO E MANIFESTAZIONI CLINICHE
SOMMAZIONE CON DEPRESSORI DEL SNC <i>Diazepam</i> + alcol, + antistaminici, + barbiturici	1	Sedativi e ansiolitici esercitano un effetto additivo sul SNC. Le complicazioni consistono in perdita di coscienza, depressione respiratoria, morte
<i>Cloralio idrato</i> + alcool	1	Riduzione del metabolismo epatico e depressione SNC
+ warfarina, dicumarolici	4	Competizione per il legame plasmatico con le proteine e ipoprotrombinemia
+ furosemide	2	Rari casi di diaforesi, tachicardia, ipertensione arteriosa
<i>Barbiturici</i> + ac valproico e fenobarbitale	5	Riduzione della escrezione dei barbiturici e prolungata sedazione
+ Warfarina	5	Rischio di sanguinamento per sospensione di terapia cronica con barbiturici
BENZODIAZEPINE CON FARMACI INDUTTORI METABOLICI <i>Rifampicina</i>	3	La biodisponibilità del triazolam e midazolam dopo somministrazione orale è significativamente ridotta
<i>Carbamazepina</i>	3	
BENZODIAZEPINE CON FARMACI INIBITORI METABOLICI <i>Verapamile e diltiazem</i>	2	Il livello di sedazione è aumentato e prolungato
<i>Cimetidina</i>	3	Il livello di sedazione è aumentato e prolungato
<i>Eritromicina e antimicotici azoli</i>	2	La biodisponibilità del triazolame e midazolam dopo somministrazione orale è significativamente aumentata
<i>Inibitori delle proteasi (indinavir e nelfinavir)</i>	2	La biodisponibilità del triazolame e midazolam dopo somministrazione orale è significativamente ridotta

* Punteggio di significatività delle interazioni in base alla gravità dell'effetto e alla 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 34
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DELLE BENZODIAZEPINE

INTERAZIONE	EFFETTO	PRECAUZIONI
Alcool	Incremento dell'effetto sedativo delle benzodiazepine da parte dell'alcool. L'alterazione del grado di vigilanza può rendere pericolosa la guida di autoveicoli e l'uso di macchinari	Associazione sconsigliata Evitare l'uso di bevande alcoliche.
Altri depressori del SNC Antidepressivi sedativi, antiistaminici anti-H1 sedativi, ansiolitici ed ipnotici (diversi dalle benzodiazepine), neurolettici, clonidina	Accentuazione della depressione centrale. L'alterazione del grado di vigilanza può rendere pericolosa la guida di autoveicoli e l'uso di macchinari	Da tenere in considerazione
Narcotici (analgesici e antitussigeni), barbiturici	Aumentato rischio di depressione respiratoria	Da tenere in considerazione
Clozapina	Aumentato rischio di arresto cardiaco e respiratorio	Da tenere in considerazione
Cimetidina (> 800 mg/die) con diazepam, midazolam, triazolam	Diminuzione del metabolismo epatico e aumento della concentrazione plasmatica della benzodiazepina, con accentuazione dell'effetto sedativo (sonnolenza)	Precauzioni di impiego Riduzione della posologia della benzodiazepina. Avvisare il paziente del pericolo nella guida e nell'uso di macchinari.
Macrolidi con midazolam, triazolam: claritromicina, eritromicina, roxitromicina	Claritromicina, eritromicina: Diminuzione del metabolismo epatico e aumento della concentrazione plasmatica della benzodiazepina con accentuazione dell'effetto sedativo, in particolare nel bambino (eritromicina). Roxitromicina: lieve accentuazione dell'effetto sedativo del midazolam.	Precauzioni di impiego Riduzione della posologia della benzodiazepina durante il trattamento con macrolidi Da tenere in considerazione per midazolam Associazione sconsigliata per triazolam
Itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo	Diminuzione del metabolismo epatico e aumento concentrazione plasmatica della benzodiazepina con accentuazione dell'effetto sedativo.	Controindicazione: Itraconazolo, ketoconazolo con triazolam Associazione sconsigliata con midazolam. Precauzioni di impiego Riduzione della posologia del triazolam durante il trattamento a base di fluconazolo.
Inibitori delle proteasi con midazolam e triazolam indinavir, ritonavir, saquinavir	Diminuzione del metabolismo epatico e aumento della concentrazione plasmatica della benzodiazepina con accentuazione dell'effetto sedativo.	Precauzioni di impiego Riduzione della posologia durante il trattamento con l'inibitore della proteasi Associazione sconsigliata itraconazolo e ketoconazolo con triazolam

INTERAZIONE	EFFETTO	PRECAUZIONI
Cisapride con diazepam	Aumento temporaneo dell'effetto sedativo del diazepam per incremento della sua velocità di assorbimento.	Da tenere in considerazione L'alterazione del grado di vigilanza può rendere pericolosa la guida di autoveicoli e l'uso di macchinari
Fenitoina con diazepam	Alterazioni imprevedibili in aumento o diminuzione della concentrazione plasmatica della fenitoina	Precauzioni di impiego Controllo medico e monitoraggio della concentrazione plasmatica della fenitoina
Diltiazem, verapamil con midazolam	Diminuzione del metabolismo epatico e aumento della concentrazione plasmatica del midazolam con accentuazione dell'effetto sedativo	Precauzioni di impiego Riduzione della posologia della benzodiazepina durante il trattamento con il calcio-antagonista

dei sistemi metabolici, causando letargia, difficoltà di alimentazione, ittero, ipotermia.

2.5.5 Interazioni farmacologiche

Le benzodiazepine possono provocare un aumento dell'effetto sedativo qualora siano associate con alcol o con un altro farmaco depressore del sistema nervoso centrale (tabella 33, 34). I farmaci depressori del SNC appartengono a diverse classi: analgesici narcotici, antidepressivi, sedativi, antistaminici, sedativi della tosse morfina, miorilassanti, neurolettici, ansiolitici e ipnotici.

2.6 GLUCOCORTICOIDI

2.6.1 Introduzione

I glucocorticoidi sono utilizzati per la loro proprietà antinfiammatoria in quanto ostacolano la dilatazione capillare, l'edema locale e la migrazione leucocitaria.

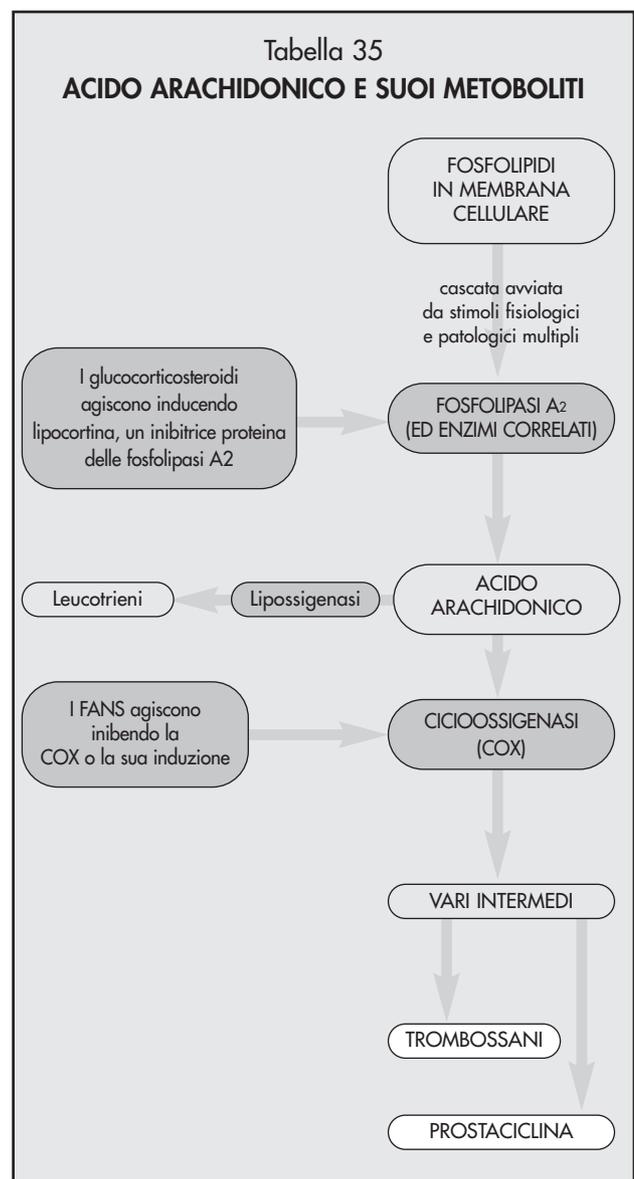
Il meccanismo d'azione consiste nella inibizione della sintesi delle prostaglandine tramite il blocco delle fosfolipasi e della liberazione di acido arachidonico dai fosfolipidi (tabella 35). Vengono rapidamente assorbiti a livello gastrointestinale e dopo 1-2 ore raggiungono il picco di concentrazione ematica; sono metabolizzati all'80% nel fegato.

Il cortisonico di riferimento è il prednisone, preparato a vita intermedia, che ha una durata di azione di circa 12-36 ore; è dotato di attività infiammatoria e di ridotta attività mineralcorticoide; si associa a molti effetti indesiderati (tabella 36).

2.6.2 Effetti indesiderati e controindicazioni

La frequenza degli effetti collaterali è in rapporto alla natura del cortisonico, ai dosaggi e alla durata della terapia; in generale la somministrazione sistemica per brevi periodi, ai dosaggi consigliati non presenta particolari problemi.

I farmaci interferiscono con la cicatrizzazione, aumentano la secrezione acida e di pepsinogeno, riducono la protezione gastrica da deposito di muco (tabella 37).



Il rischio maggiore è rappresentato dalle ulcere gastriche, effetto indesiderato che risulta in rapporto coi dosaggi più che con la durata del trattamento.

Peraltro è stato smentito che i cortisonici da soli inducano lesioni della mucosa gastrointestinale, potendo favorire la riattivazione di una gastrite erosiva o di una ulcera gastrica già esistenti con le conseguenti complicazioni (emorragia, perforazione). I sintomi clinici correlati con la gastrolesività sono rappresentati da pirosi retrosternale, epigastralgia, sanguinamento (palese, occulto).

Nei pazienti con ipoalbuminemia (<2,5gr/dl) l'incidenza degli effetti collaterali raddoppia poiché abitualmente l'80% del cortisone è legato a una alfa globulina (transcortina) e, quando questa è saturata, all'albumina.

2.6.3 Precauzioni e avvertenze

I pazienti con gastrite erosiva, ulcera in atto o trattati con FANS sono da considerare a rischio di complicanze in caso di terapia con cortisonici; richiedono un trattamento additivo con farmaci antiulcera (H2 antagonisti) e la ricerca periodica di sangue occulto nelle feci. L'inibizione della funzione ipofisaria si verifica, invece, per trattamenti di almeno 12 mg/die di prednisone per 1 mese o 25 mg/die per oltre una settimana.

I pazienti in terapia medica prolungata per patologie sistemiche possono richiedere un supplemento posologico di corticosteroidi a causa della diminuita risposta allo stress, in caso di interventi di chirurgia odontoiatrica, conseguente a inibizione dell'asse ipofisi-surrene; solitamente, nel giorno dell'intervento è richiesta una dose doppia o tripla rispetto a quella assunta normalmente per la terapia sistemica.

La somministrazione sistemica per gli interventi di chirurgia orale ha le seguenti caratteristiche: è limitata nel tempo (5-7 giorni), prevede una dose unica alle 8 del mattino (quando l'asse ipotalamo- ipofisario è già inibito dalla produzione endogena di corticosteroidi), il dosaggio medio è di 1mg/kg/die di prednisone (terapia di attacco); non presenta il rischio di soppressione ipofisaria e non richiede, quindi, sospensione graduale del trattamento.

Le interazioni farmacologiche dei glucocorticosteroidi sono sintetizzate nella tabella 38.

2.6.4 Uso in gravidanza, allattamento ed età infantile

Sebbene non esistano prove definitive che i cortisonici possano causare malformazioni fetali, si consiglia un uso prudente in gravidanza e il controllo di eventuali stati di iposurrenalismo secondario in neonati di madri in terapia steroidea. I farmaci diffondono nel latte ed è pertanto sconsigliato l'allattamento al seno.

Nell'infanzia gli steroidi devono essere utilizzati con cautela, in quanto, l'uso prolungato causa una inibizione della crescita, con saldatura delle cartilagini di accrescimento e ritardi staturali irreversibili.

2.7 FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

2.7.1 Introduzione

I FANS rappresentano i composti più frequentemente prescritti e comprendono due classi principali: l'acido acetilsalicilico (ASA), molecola capostipite, e i composti derivati; questi ultimi a loro volta ulteriormente suddivisibili in classi in relazione alla formula di struttura.

Tutti i farmaci sono dotati, in misura maggiore o minore, di attività antiflogistica, che, in alcuni casi, può accompagnarsi ad attività analgesica ed antipiretica; usualmente l'attività analgesica si ottiene a dosaggi inferiori a quelli necessari per ottenere l'attività antiflogistica.

L'industria farmaceutica propone ogni anno nuove molecole, che raramente rappresentano un passo in avanti rispetto ai farmaci già in uso (tabella 39).

Nella pratica clinica i più recenti antinfiammatori non sempre sono più efficaci dell'aspirina, tuttavia possono essere meglio tollerati a livello gastrico e/o richiedere un numero minore di somministrazioni al giorno; questi fattori possono influenzare la scelta da parte del clinico o del paziente.

Il meccanismo principale è il blocco della sintesi delle pro-

Tabella 36
CONFRONTO TRAI VARI CORTICOSTEROIDI

TIPO	DOSE EQUIPOTENTE	POTENZA RELATIVA DEI GLUCOCORTICOSTEROIDI	POTENZA RELATIVA DEI MINERALOCORTICOSTEROIDI	EMIVITA D'ELIMINAZIONE (ORE)	DURATA D'EFFETTO (ORE)
Idrocortisone (cortisolo)	20	1	1	1,5-2	8-12
Prednisone	5	4	0,8	3,5	18-36
Prednisolone	5	4	0,8	3,5	18-36
Metilprednisolone	4	5	0,5	2-3	18-36
Triamcinolone	4	5	0	3	18-36
Desametasone	0,75	20-50	0	3,5	18-36
Betametasone	0,6	20-50	0	4,0	18-36

Tabella 37

PRINCIPALI EFFETTI INDESIDERATI E CONTROINDICAZIONI DEI CORTICOSTEROIDI

EFFETTO	SINTOMATOLOGIA	CONTROINDICAZIONE
Gastrointestinali	Ulcera peptica gastrica	<i>Ulcera peptica in atto</i> <i>Gastrite erosiva in atto</i>
Metabolici	Ritenzione di Na, perdita di K con le urine Edemi Ipertensione arteriosa	<i>Ipertensione arteriosa grave</i> <i>Cardiopatie con scompenso cardiaco</i> <i>Insufficienza renale</i>
Neurologici	Disturbi neuropsichiatrici (irritabilità, euforia, insonnia)	<i>Psicosi</i>
Endocrini	Iperglicemia, insulino-resistenza S. cushingoide iatrogena Inibizione asse ipotalamo-ipofisi-surrene	<i>Diabete mellito grave</i>
Oftalmici	Miopia, disturbi della vista, cataratta	<i>Glaucoma</i> <i>Cataratta</i>
Immunitari	Depressione immunitaria (diminuita resistenza alle infezioni)	<i>Infezione tubercolare, micotica, erpetica</i>
Altri	Osteoporosi (per terapie > 6mesi) Leucocitosi, dermatite, osteonecrosi	<i>Osteoporosi marcata</i>
Gravidanza e allattamento	Malformazioni fetali Iposurrenalismo del neonato	<i>Controindicato in gravidanza e allattamento</i>
Infanzia	Inibizione dell'accrescimento Pseudotumor cerebrali	<i>Controindicato nell'infanzia</i>

staglandine mediante l'inibizione delle ciclossigenasi, enzima di cui si conoscono due isoforme (tabella 40):

- la COX 1, enzima legato alla produzione di prostaglandine fisiologiche del rene, dello stomaco e della coagulazione; viene inibita dai FANS non selettivi, farmaci che presentano effetti indesiderati a livello gastrointestinale, renale ed ematologico
- la COX 2, legata alla produzione di prostaglandine proinfiammatorie e algiche; è inibita dai FANS selettivi, farmaci che risultano contraddistinti da un miglior profilo di sicurezza e da minori effetti collaterali rispetto ai FANS non selettivi.

2.7.2 Effetti indesiderati e controindicazioni ad ASA e FANS

I numerosi FANS risultano differenti nella formula chimica di struttura, ma simili per meccanismo d'azione ed effetti indesiderati, che risultano comuni a tutti i composti (tabella 41). Il grado di selettività delle diverse molecole sulle ciclossigenasi spiega la notevole variabilità nella tossicità e nel rischio relativo per effetti collaterali.

Considerando, ad esempio, la nimesulide, possiamo verificare che si tratta di un inibitore selettivo delle COX 2 contraddistinta da una buona efficacia clinica e da un elevato profilo di tollerabilità; in quanto inibisce in modo ridotto la sintesi di prostaglandine fisiologiche in confronto all'aspirina e ad altri FANS.

La gastrolesività è importante per tutti i prodotti, anche se in misura variabile. Le complicanze possono manifestarsi nel 60% dei casi senza segni premonitori di intolleranza gastrointestinale (epigastralgia dispepsia, nausea, vomito diarrea, stipsi, flatulenza), segni che presentano una bassa correlazione prognostica. La gastrolesività è elevata per i salicilici, mentre l'ibuprofene e la nimesulide risultano meglio tollerati

Le reazioni di ipersensibilità possono essere crociate tra diversi FANS e l'ASA e sono più frequenti nei pazienti asmatici e con intolleranza all'aspirina.

I FANS vengono prevalentemente escreti per via renale e determinano una modesta riduzione della perfusione ematica renale, con conseguente aumento della creatinemia e ritenzione di liquidi. La nefrotossicità comporta disturbi rena-

Tabella 38
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEI GLUCOCORTICOIDI

INTERAZIONE	EFFETTO	PRECAUZIONI
Antipertensivi	Riduzione dell'effetto antiipertensivo per ritenzione idrosodica causata dai corticosteroidi	Da tenere in considerazione
Digitalici	Ipokaliemia che potenzia gli effetti tossici dei digitalici, aritmia	Precauzioni di impiego Controllo della kaliemia, terapia sostitutiva con potassio, se necessario, ECGrafico
Altri ipokaliemizzanti: diuretici ipokaliemizzanti, lassativi stimolanti, amfotericina B (via e.v.)	Possibilità di ipokaliemia (effetto additivo) con aritmia	
Farmaci che danno torsioni di punta: amiodarone, astemizolo, bepridil, disopiramide, eritromicina e.v., alofantrina, pentamidina, chinidinici, sotalolo, sparloxacina, sultopride, terfenadina, vincamina	Ipokaliemia, bradicardia e allungamento dell'intervallo QT sono fattori predisponenti l'aritmia (torsione di punta)	Associazione sconsigliata astemizolo, bepridil, eritromicina e.v., alofantrina, pentamidina, sparloxacina, sultopride, terfenadina, vincamina Evitare l'associazione di ipokaliemizzanti e farmaci che danno torsioni di punta. Precauzioni di impiego Amiodarone, disopiramide, chinidinici, sotalolo: Terapia di sostituzione con potassio in presenza di ipopotassiemia
Acido acetilsalicilico	Aumento dell'eliminazione dei salicilati e riduzione della salicilemia durante il trattamento. Alla sospensione rischio di sovradosaggio salicilico.	Precauzioni di impiego Aggiustamento delle dosi di salicilati durante l'associazione e dopo la sospensione del trattamento a base di corticosteroidi.
Anticoagulanti orali	Effetto della corticoterapia sul metabolismo dell'anticoagulante orale e dei fattori della coagulazione. Rischio di emorragie (gastrointestinali e da fragilità capillare) nel trattamento ad alte dosi, prolungato oltre i dieci giorni	Precauzioni di impiego Se l'associazione è indispensabile eseguire controllo ematochimico a 8 giorni e poi ogni 15 giorni durante la corticoterapia
Eparine per via parenterale	Rischio emorragico per lesione della mucosa gastrointestinale e fragilità capillare	Precauzioni di impiego Controllo medico.
Induttori enzimatici Anticonvulsivanti (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone), rifampicina	Riduzione della concentrazione plasmatica e dell'efficacia dei corticosteroidi per aumento del loro metabolismo epatico.	Precauzioni di impiego Controllo medico e aggiustamento della posologia dei corticosteroidi durante l'associazione e dopo la sospensione dell'induttore enzimatico.
Antidiabetici Insulina, metformina, sulfaniluree	Incremento della glicemia e cheto-acidosi per riduzione della tolleranza ai glucidi	Precauzioni di impiego Avvisare il paziente della possibile necessità di adeguare la posologia dell'antidiabetico orale. Controllare più frequentemente glicosuria e glicemia in particolare all'inizio del trattamento.

INTERAZIONE	EFFETTO	PRECAUZIONI
Vaccini vivi attenuati	Rischio di infezione sistemica, aggravato in presenza di immunodepressione preesistente.	Da tenere in considerazione Rimandare la vaccinazione o usare un vaccino inattivato
Interferon alfa, beta, gamma	Inibizione dell'azione dell'interferon	Da tenere in considerazione
Isoniazide con prednisolone	Riduzione della concentrazione plasmatica dell'isoniazide a causa dell'aumento del metabolismo epatico	Precauzioni di impiego Controllo medico
Topici gastrointestinali con prednisolone e desametasone	Riduzione dell'assorbimento gastrointestinale dei glucocorticoidi	Precauzioni di impiego Somministrare i topici gastrointestinale a distanza di almeno 2 ore dai glucocorticoidi
Praziquantel con desametasone	Possibile riduzione della concentrazione plasmatica di praziquantel	Da tenere in considerazione
Ciclosporina con metilprednisolone	Riduzione dell'eliminazione epatica e incremento della concentrazione plasmatica di ciclosporina e della creatinina	Da tenere in considerazione
Ciclosporina con prednisolone	Riduzione della clearance del prednisolone, incremento della concentrazione plasmatica, sindrome di Cushing, riduzione della tolleranza ai glucidi	Da tenere in considerazione

li clinicamente significativi nell'1-5% dei pazienti; è più frequente negli anziani, nei cardiopatici e in presenza di terapie diuretiche associate.

Le terapie prolungate, peraltro estranee alla prescrizione odontoiatrica, possono causare epatotossicità e nefrotossicità. Si stima che il 2% dei pazienti trattati vada incontro a nefropatia cronica da abuso, che può manifestarsi in diverse forme cliniche come: alterazione dei parametri della funzione renale (aumento dell'azotemia e creatininemia), glomerulonefrite, necrosi renale tubulare o corticale, nefrite interstiziale, sindrome nefrosica.

L'attività antiaggregante piastrinica è comune a tutti i FANS e dipende da un meccanismo di inibizione enzimatico che, per l'aspirina è di tipo irreversibile e richiede tempo per la formazione di nuove piastrine (8-10 giorni); mentre, per gli

altri farmaci è reversibile e termina quando il farmaco è eliminato (1-2 giorni). Un effetto aspecifico riferito dai pazienti consiste in lievi sintomi neurologici, rappresentati da cefalea, disturbi visivi, capogiri, sonnolenza.

2.7.3 Effetti indesiderati e controindicazioni all'ASA

Oltre agli effetti indesiderati segnalati per i FANS, l'ASA presenta alcuni aspetti peculiari (tabella 41).

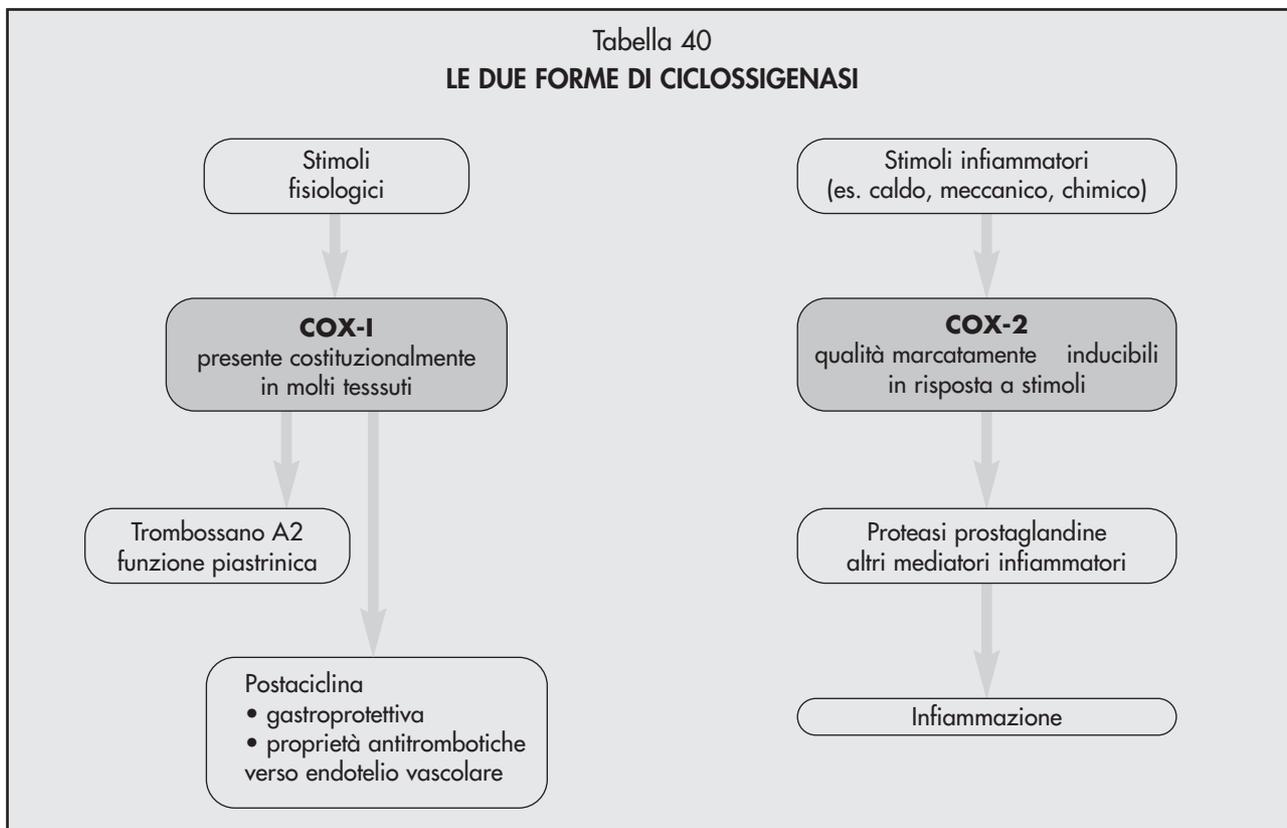
La tossicità acuta da sovradosaggio di aspirina è rappresentata dal salicilismo, caratterizzato da nausea, vomito, ronzii, sordità, cefalea, torpore, tachipnea, tachicardia, alcalosi (iniziale) e acidosi respiratoria, chetosi.

Il farmaco è controindicato nei pazienti con gotta in quanto diminuisce l'escrezione tubulare dell'acido urico per ridu-

Tabella 39

FANS COMUNEMENTE PRESCRITTI IN ODONTOIATRIA

SALICILICI <i>Acido acetilsalicilico</i> <i>Salicilato di lisina</i>	DERIVATI DELL'ACIDO PROPIONICO <i>Ibuprofene</i> <i>Ketoprofene</i> <i>Flurbiprofene</i> <i>Naproxene</i>	OXICAM <i>Piroxicam</i> <i>Meloxicam</i>
NIMESULIDE		DERIVATI DELL'AC. ACETICO <i>Diclofenac, Ketorolac</i>



zione della perfusione renale e inoltre riduce l'attività uricosurica del probenecid (cfr. interazioni farmacologiche).

Esistono una serie di reazioni imprevedibili, sovrapponibili a reazioni di tipo allergico ma non riconducibili a meccanismi immunologici, definite genericamente come intolleranza da ASA, che consistono più precisamente in manifestazioni pseudoallergiche (o anafilattoidi) in soggetti predisposti.

Le reazioni pseudoallergiche da ASA colpiscono circa lo 0,3% della popolazione generale e dal punto di vista clinico, a parte qualche raro caso come l'agranulocitosi, la sindrome di Reye o l'anemia aplastica, le loro espressioni più comuni sono a carico della cute, dell'apparato respiratorio e di quello cardiovascolare (shock anafilattico).

Nella maggior parte dei casi l'interessamento cutaneo si manifesta con prurito, orticaria, angioedema, localizzati o diffusi; in una minore percentuale di casi le manifestazioni dermatologiche sono l'eritema polimorfo, l'eritema scarlattiniforme, l'eritema fisso.

Le reazioni di tipo respiratorio hanno una prevalenza dello 0,01% nella popolazione generale e tale percentuale aumenta al 15-20% nei pazienti con poliposi nasale o asma allergica; nei pazienti che presentano asma associata a poliposi la prevalenza dell'intolleranza all'aspirina sale sino al 60%, configurando la triade di Fernand-Vidal (poliposi, asma, intolleranza all'aspirina). La sindrome di Reye è una encefalopatia metabolica acuta del bambino, che si sospetta riconosca un rapporto di causalità con l'impiego di aspirina nei bambini affetti da influenza o altre virosi (varicella, coxsackie, ecovirus, ecc); si manifesta con vomito, letargia, coma.

Per tale motivo l'ASA è controindicata nelle sindromi febbrili e virosi della prima infanzia (età <6 anni).

2.7.4 Precauzioni e avvertenze

I FANS determinano un'inibizione della adesività piastrinica di diversa durata ed è, quindi, controindicata la loro somministrazione a pazienti con diatesi emorragica.

Nei casi caratterizzati da rischio di emorragia, in relazione a patologie del paziente o tipo di intervento, è consigliabile interrompere la terapia 8-10 giorni per ASA o 2-3 giorni per gli altri composti.

La somministrazione va eseguita con cautela nei soggetti con insufficienza renale e/o con insufficienza cardiaca, condizioni che possono presentarsi associate in pazienti anziani con diminuita riserva funzionale d'organo.

Sono stati segnalati casi di aumento delle transaminasi epatiche, indice di epatotossicità, in genere asintomatico e reversibile alla sospensione del trattamento; è indicata cautela nei pazienti con insufficienza epatica.

Il paracetamolo (o acetaminofene) è un paraminofenolderivato la cui efficacia analgesica e antipiretica è paragonabile a quella dell'aspirina, ma non è dotato di attività antiflogistica; rappresenta il farmaco di prima scelta nel caso sia sconsigliata o controindicata la prescrizione di FANS.

Ai dosaggi terapeutici il farmaco è praticamente privo di effetti collaterali; che compaiono a dosaggi elevati e consistono in rash cutanei, ipotensione, nefrotossicità, ed epatotossicità. Come farmaco di seconda scelta può essere utilizzata la nimesulide che presenta una buona tollerabilità sistemica e

Tabella 41
EFFETTI INDESIDERATI E CONTROINDICAZIONI COMUNI A FANS E ASA

EFFETTO	SINTOMATOLOGIA	CONTROINDICAZIONE
FANS		
<i>Gastrolesività</i>	Gastroduodenite, ulcera gastroduodenale	<i>Malattia peptica in atto o recente</i> <i>Recente sanguinamento gastrointestinale</i>
<i>Ipersensibilità</i>	Reazioni allergiche d'organo o sistemiche	<i>Ipersensibilità nota ad ASA o altri FANS</i> <i>Asma bronchiale</i>
<i>Effetti ematologici</i>	Prolungamento del tempo di sanguinamento Emorragia	<i>Diatesi emorragica</i> <i>Terapia anticoagulante</i> <i>Emorragia in atto</i>
<i>Nefrotossicità</i>	Nefrite interstiziale, sindrome nefrosica, necrosi papillare e insufficienza renale acuta	<i>Insufficienza renale o cardiaca</i>
<i>Gravidanza, allattamento, infanzia</i>	Prolungamento del parto, emorragia Dati tossicologici insufficienti	<i>Gravidanza, allattamento</i> <i>Prima infanzia</i>
ASA		
	Vedere anche effetti indesiderati dei FANS sopra riportati	
<i>Tossicità da sovradosaggio</i>	Salicilismo	<i>Sospensione del trattamento in presenza di sintomi</i>
<i>Intolleranza</i>	Asma da ASA Forme d'organo e sistemiche	<i>Pazienti con intolleranza nota ad ASA o FANS</i> <i>Asma bronchiale e poliposi nasale</i>
<i>Effetti metabolici</i>	Aumento dell'uricemia	<i>Gotta</i>
<i>Infanzia</i>	Sindrome di Reye Chetosi e acidosi metabolica	<i>Bambini e ragazzi affetti da influenza o altre virosi</i> <i>Prima infanzia</i>

un'azione ridotta in vivo sulla aggregazione piastrinica. Il metamizolo (o noramidopirina) è un pirazolonico dotato di buona efficacia analgesica, che presenta come effetti collaterali ipotensione arteriosa e discrasia ematica (agranulocitosi); rappresenta un farmaco di seconda scelta che, per quanto disponibile in Italia, è stato ritirato dal commercio in molti paesi.

2.7.4.1 Gestione del paziente con intolleranza all'ASA e altri FANS

In presenza di un'anamnesi positiva per allergia all'ASA, si deve evitare la prescrizione di altri FANS a causa di possibile ipersensibilità crociata; la reazione di gruppo, peraltro, è estesa tra ASA, FANS, noramidopirina e colorante per alimenti E 102. Il timore di nuove reazioni spinge talora i soggetti con in-

tolleranza all'ASA a limitare spontaneamente l'assunzione di altri analgesici appartenenti a qualunque altra classe farmacologica; in questi casi, fornire al paziente una molecola alternativa e sicura rappresenta lo scopo principale dell'odontoiatria.

Il paracetamolo rappresenta la prima molecola da proporre come alternativa, sebbene presenti un grado di reattività crociata con ASA del 4-15% e ancora maggiore per dosaggi elevati (1000-1500 mg); la terapia deve essere iniziata a dosaggio dimezzato e sotto controllo medico.

Una alternativa più recente è la nimesulide, che si è dimostrata ben tollerata in oltre il 90% dei pazienti con intolleranza ad ASA; è necessario, comunque, eseguire preventivamente un test di tolleranza in ambiente ospedaliero con dosaggi crescenti.

Tabella 42
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEI FANS

INTERAZIONE	RISCHIO*	MECCANISMO E MANIFESTAZIONI CLINICHE
PARACETAMOLO		
<i>Cessazione di assunzione di alcool dopo dipendenza cronica</i>	1	Possibile danno epatico; avisare di non interrompere l'assunzione di alcool durante la terapia con paracetamolo
<i>Ingestione di alcool</i>	5	L'associazione non è pericolosa in pazienti senza epatopatie. In pazienti alcolisti o con patologia epatica ridurre il dosaggio (inferiore a 4gr/die)
ANALGESICI NARCOTICI		
<i>Meperidina e IMAO</i>	1	Tossicità possibile. Evitare la somministrazione se il paziente ha assunto inibitori delle monoamino-ossidasi nei precedenti 14 giorni
<i>Narcotici e alcool</i>	2	Sedazione additiva. Evitare l'associazione
FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI		
<i>Metotrexato</i>	1	Potenziale tossicità. Combinazioni con metotressato in alte dosi (terapia oncologica) vanno evitate. Basi dosaggi di metotressato (malattie autoimmuni) creano minori rischi
<i>Alcool</i>	2	Facilita il sanguinamento gastrointestinale. Evitare l'associazione
<i>Digossina</i>	2	Potenziale tossicità. Evitare l'associazione in pazienti anziani o con nefropatia; minori problemi in pazienti con funzione renale integra
<i>Litio</i>	2	Potenziale tossicità in attesa di dati definitivi. Evitare l'associazione o prescrivere FANS per brevi periodi. Evitare l'uso in pazienti anziani.
<i>Anticoagulanti orali</i>	2	Facilita il sanguinamento gastrointestinale. Evitare l'associazione. Dosaggi di aspirina superiori a 3gr/die sono stimate di rischio 1
<i>Antipertensivi: ACE inibitori, beta bloccanti (esclusi i calcio antagonisti)</i>	4	Il FANS può essere prescritto per brevi cicli (4 giorni o meno). La somministrazione contemporanea dovrebbe essere evitata in pazienti con insufficienza cardiaca grave. Cautela nei pazienti anziani
<i>Ciclosporina</i>	4	Potenziale tossicità. Evitare l'associazione
<i>Altri FANS e paracetamolo</i>	5	Nefrotossicità per somministrazioni prolungate. Evitare l'associazione
ASPIRINA		
		Vedere anche interazione dei fans sopra riportati
<i>Ipoglicemizzanti orali</i>	2	Aumento dell'effetto ipoglicemizzante. Evitare l'associazione
<i>Inibitori dell'anidrasi carbonica</i>	3	Potenziale tossicità. Evitare l'associazione
<i>Anticonvulsivanti</i>	4	Potenziale tossicità con acido valproico. Evitare l'associazione

* Punteggio di significatività delle interazioni in base alla gravità dell'effetto e alla 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 43
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEI FANS

INTERAZIONE	EFFETTO	PRECAUZIONI
Altri FANS e salicilati	Rischio di ulcera ed emorragia gastroduodenale per sinergia additiva	Associazione sconsigliata
Anticoagulanti orali	Aumento del rischio di emorragia per: - inibizione della funzione piastrinica e lesione della mucosa gastroduodenale ad opera dei FANS - spiazzamento dell'anticoagulante dal legame con le proteine plasmatiche da parte di FANS e pirazolonic	Controindicazione Non associare FANS e pirazolonic Associazione sconsigliata Altri FANS.
Betabloccanti	Riduzione dell'effetto antipertensivo per: - Inibizione della sintesi delle prostaglandine vasodilatatrici da parte dei FANS - Ritenzione idrosodica con FANS e pirazolonic	Da tenere in considerazione
Ciclosporina	Somma di effetti nefrotossici	Da tenere in considerazione nel paziente anziano
Diuretici	Riduzione della filtrazione glomerulare per diminuzione della sintesi delle prostaglandine renali. Rischio di insufficienza renale acuta nel paziente con patologia renale o disidratato	Precauzioni di impiego Idratare il paziente; monitorare la funzionalità renale all'inizio della terapia.
Eparine	Rischio di emorragia gastrointestinale per inibizione della funzione piastrinica e lesione della mucosa provocata dai FANS	Associazione sconsigliata Se l'associazione non può essere evitata, stretto controllo medico
ACE-inibitori	Nel paziente disidratato riduzione della filtrazione glomerulare per diminuzione della sintesi delle prostaglandine renali, insufficienza renale acuta. Riduzione dell'effetto antiipertensivo	Precauzioni di impiego Idratare il paziente; monitorare la funzionalità renale all'inizio della terapia.
Metotrexato	Riduzione della clearance renale e aumento della tossicità ematologica del metotrexato	Associazione sconsigliata per dosaggi di metotrexato superiori a 15 mg/settimana Precauzioni di impiego Controllo settimanale dell'emocromo e della funzionalità renale (nei pazienti con nefropatia o anziani)
Zidovudina	Tossicità sulla crasi ematica, anemia grave	Precauzioni di impiego Controllo dell'emocromo completo e della conta dei reticolociti a 8 e a 15 giorni dall'inizio della terapia a base di FANS.
Litio con diclofenac, ketoprofene, indometacina, fenilbutazone, piroxicam	Aumento della litiemia e tossicità per diminuzione dell'escrezione renale del litio	Associazione sconsigliata Controllare la litiemia e aggiustare la posologia del litio, in caso di associazione

Tabella 44
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DEI SALICILATI

INTERAZIONE	EFFETTO	PRECAUZIONI
Altri FANS	Aumento del rischio di ulcera ed emorragia gastrointestinale	Associazione sconsigliata
ACE-inibitori	Insufficienza renale acuta nel paziente disidratato (diminuzione della filtrazione glomerulare per inibizione della sintesi di prostaglandine con attività vasodilatatoria) Riduzione dell'effetto antiipertensivo	Precauzioni d'impiego Per i salicilati ad alte dosi (superiori a 3g/die) idratare il paziente, controllare la funzionalità renale all'inizio del trattamento.
Acido aminosalicilico	Emorragia gastrointestinale	Da tenere in considerazione
Anticoagulanti orali	Aumento del rischio di emorragia. Per i salicilati ad alte dosi spiazzamento del legame dell'anticoagulante orale con le proteine plasmatiche	Associazione sconsigliata Con salicilati a basse dosi controllare il tempo di coagulazione Controindicazione Salicilati ad alte dosi (>3 gr/die)
Antidiabetici insulina, clorpropamide	Per alte dosi di acido acetilsalicilico, azione ipoglicemizzante dell'ASA e spiazzamento del legame della sulfanilurea con le proteine plasmatiche	Precauzioni d'impiego Avvisare i pazienti per eseguire più frequentemente controllo della glicemia.
Diuretici	Insufficienza renale acuta nel paziente disidratato (diminuzione della filtrazione glomerulare a causa della riduzione della sintesi di prostaglandine renali)	Precauzioni d'impiego Per i salicilati ad alte dosi (superiori a 3g/die) idratare il paziente e controllare la funzionalità renale all'inizio del trattamento
Eparine	Aumento del rischio di emorragie per inibizione della funzione piastrinica e danneggiamento della mucosa gastroduodenale causato dai salicilati	Associazione sconsigliata Utilizzare farmaci diversi (paracetamolo)
Glucocorticoidi	Aumento dell'eliminazione e diminuzione della concentrazione plasmatica di salicilati. La sospensione dei corticosteroidi può causare un sovradosaggio dei salicilati	Precauzioni d'impiego Aggiustamento delle dosi di salicilato durante l'associazione e dopo la sospensione dei glucocorticoidi.
Interferon alfa, beta, gamma	Inibizione dell'azione dell'interferone	Precauzioni d'impiego Utilizzare un altro FANS
Metotrexato	Aumento della tossicità del metotrexato a livello ematologico per: - diminuzione della clearance renale del metotrexato ad opera degli antiinfiammatori - spiazzamento del metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche ad opera dei salicilati	Controindicazione Dosaggi di metotrexato superiori a 15 mg/settimana Precauzioni d'impiego Per dosaggi di metotrexato inferiori a 15 mg/settimana: - controllo settimanale della crasi ematica nelle prime settimane - monitoraggio più frequente in caso di alterazione (anche lieve) della funzionalità renale e in pazienti anziani.

INTERAZIONE	EFFETTO	PRECAUZIONI
Micofenolato mofetile	Possibile aumento della concentrazione plasmatica di micofenolato mofetile per inibizione dell'escrezione tubulare	Da tenere in considerazione
Topici gastrointestinali sali, ossidi e idrossidi di magnesio, di alluminio e calcio	Aumento dell'escrezione renale dei salicilati per alcalinizzazione delle urine	Da tenere in considerazione
Uricosurici benzobromarone, probenecid	Diminuzione dell'effetto uricosurico per competizione con l'eliminazione di acido urico a livello dei tubuli renali	Associazione sconsigliata Utilizzare un altro analgesico

2.7.4.2 Prevenzione degli effetti gastrolesivi

Ai pazienti che riferiscono intolleranza gastrica ai FANS va consigliato di:

- Assumere il farmaco a stomaco pieno e/o associare antiacidi; va comunque tenuto presente che tali accorgimenti riducono solo il danno mucoso immediato, ma non il danno sistemico causato dalla inibizione della sintesi delle prostaglandine gastriche
 - Evitare l'alcol, sostanza che potenzia l'effetto gastrolesivo
- Un'anamnesi positiva per malattia peptica o emorragia gastrointestinale è da considerare come fattore di rischio per le complicanze gravi; in particolare i pazienti anziani (età <60 anni) presentano un rischio di emorragia 5-20 volte superiore rispetto ai più giovani.

In questi soggetti la soluzione più semplice consiste nel prescrivere farmaci privi di gastrolesività (paracetamolo); la nimesulide e l'ibuprofene rappresentano farmaci di seconda scelta in quanto provvisti di migliore tollerabilità gastrica in confronto ai salicilici e altri FANS.

Nel caso risulti necessario ricorrere ai FANS (per ottenere, ad esempio, una maggiore azione antiflogistica) si devono rispettare alcune indicazioni:

- Somministrare il dosaggio minimo efficace
- Evitare le associazioni con altri farmaci gastrolesivi (corticosteroidi)
- Evitare le associazioni con farmaci che aumentino il rischio di emorragia (antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti)
- Prescrivere una terapia profilattica gastroprotettiva con ci-

toprotettori (misoprostolo mcg 200 x 4 /die)

Inoltre l'odontoiatra deve essere avvertito in caso di comparsa di effetti indesiderati, quali epigastralgie, melena (feci scure), fenomeni di sanguinamento (epistassi, emorragia dal sito operatorio).

2.7.5 Uso in gravidanza e allattamento

I FANS sono controindicati durante tutta la gravidanza, l'allattamento e l'infanzia; situazioni in cui il farmaco di scelta è rappresentato dal paracetamolo. In gravidanza questi farmaci possono determinare nei primi sei mesi teratogenesi ed embriotossicità; nel terzo trimestre emorragie, aumento della durata del travaglio, malformazioni dell'apparato cardiovascolare. I FANS non diffondono in quantità significative nel latte materno; ma la loro utilizzazione è comunque controindicata per il rischio di tossicità da accumulo e di acidosi metabolica del lattante; per questo motivo il loro utilizzo, qualora necessario, è raccomandato con cautela, limitato nel tempo e a basse dosi.

2.7.6 Interazioni farmacologiche

Le interazioni farmacologiche più frequenti sono rappresentate: dall'aumento del tempo di emorragia in caso di somministrazione concomitante con altri farmaci che influenzano i meccanismi di coagulazione (dicumarolici, antiaggreganti piastrinici); dall'aumentata incidenza di disturbi gastrointestinali e del rischio di emorragia gastrointestinale per interazione con l'etanolo o altri FANS (tabella 42, 43, 44).

APPENDICE

3.1 FARMACI IN GRAVIDANZA

Un particolare aspetto inerente gli effetti indesiderati dei farmaci riguarda la gravidanza, nella quale possono determinarsi fenomeni di embriotossicità e teratogenicità nel primo trimestre, fetotossicità nel secondo e terzo trimestre, complicanze durante il parto.

In linea generale poiché tutti i farmaci (con l'eccezione delle eparine ad alto peso molecolare) sono in grado di superare la barriera placentare, è necessario limitare la prescrizione ai casi necessari e utilizzare sostanze sicure.

La FDA (Food and Drug Administration) ha classificato il rischio di effetti indesiderati dei farmaci in gravidanza in diverse categorie.

1. Categoria A: farmaci per cui sono disponibili dati definitivi sulla sicurezza e assenza di tossicità dimostrata da studi sull'uomo
2. Categoria B: nessuna prova o segnalazione della presenza di rischio
3. Categoria C: rischio non escludibile in base a studi eseguiti o all'assenza di dati definitivi
4. Categoria D: rischio dimostrato da studi o esperimenti sull'uomo
5. Categoria 3D: rischio dimostrato per uso nel terzo trimestre di gravidanza:
6. Categoria X: dimostrato rischio di teratogenicità o tossicità materna o fetale

I prodotti A e B possono essere utilizzati in quanto considerati sicuri; quelli C devono essere utilizzati con cautela per la presenza di effetti indesiderati; quelli D e X devono essere evitati in quanto sicuramente dannosi (tabella 45).

3.2 FARMACI IN PEDODONZIA

In odontoiatria pediatrica è fondamentale comprendere le controindicazioni e le precauzioni relative ai farmaci che si prescrivono e, a tale proposito, è utile consultare le informazioni fornite dalle case farmaceutiche.

In linea generale si preferisce la somministrazione orale per la migliore compliance e le formulazioni prive di zucchero che comportano rischio di cariogenicità.

I farmaci di più frequente utilizzazione in pedodonzia sono riportati con i relativi dosaggi nella tabella 46.

Tra i farmaci controindicati nell'infanzia si deve ricordare: le tetracicline al di sotto degli 8 anni (pigmentazioni dentali e

ritardo di crescita) e l'aspirina al di sotto dei 12 anni (per il rischio di sindrome di Reye).

Un problema frequente nella prescrizione dei farmaci in pedodonzia riguarda la determinazione dei dosaggi pediatrici; difficoltà per la quale sono state proposte diverse soluzioni:

- la regola di Young, basata sull'età, risulta poco affidabile poiché vi sono sensibili variazioni di statura tra bambini della stessa età (tabella 47)
- la regola di Clark, basata sul peso è limitata dal fatto che la posologia di molti farmaci non è una funzione lineare del peso corporeo (tabella 47)
- la determinazione del dosaggio basata sulla superficie corporea risulta di difficile applicazione, in quanto richiede l'uso di nomogrammi e le indicazioni sono generalmente fornite in mg/kg.

Come guida orientativa proponiamo di utilizzare le tabelle seguenti (48, 49, 50) per determinare la dose pediatrica come frazione percentuale di quella dell'adulto, raccomandando, comunque, di consultare i foglietti illustrativi dei farmaci acclusi alle confezioni o l'Informatore Farmaceutico.

3.3 PRINCIPI GENERALI DI FARMACOLOGIA

La conoscenza dei principi generali di farmacologia è un aspetto importante per il clinico, in quanto fornisce la struttura logica che permette di capire il comportamento dei farmaci e consente una maggior sicurezza nel decidere la selezione, le dosi, la frequenza e la modalità di somministrazione.

3.3.1 Farmacocinetica

La farmacocinetica è lo studio delle modalità di assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed escrezione dei farmaci da parte dell'organismo; essa permette di capire il comportamento dei farmaci studiandone la quantità presente nel corpo in relazione al tempo.

I farmaci penetrano nell'organismo e raggiungono il loro sito di azione passando attraverso le membrane citoplasmatiche e per tale motivo le caratteristiche anatomo-funzionali delle membrane cellulari costituiscono un elemento di primaria importanza agli effetti della cinetica dei farmaci.

Quattro meccanismi fondamentali entrano in gioco nell'assorbimento e diffusione dei farmaci attraverso le membrane biologiche:

- La diffusione passiva in mezzo lipidico rappresenta il meccanismo più importante agli effetti del passaggio dei far-

maci proprio per la struttura stessa delle membrane plasmatiche, rappresentata da doppi strati lipidici. Le sostanze lipofile (liposolubili), sono apolari (non ionizzate) e sono facilmente e rapidamente per il loro elevato coefficiente di ripartizione olio/acqua.

- Le membrane plasmatiche rappresentano una barriera al passaggio di molecole idrofile (polari, ionizzate, cariche

eletticamente) che vengono assorbite con maggiore difficoltà. Il passaggio di molecole di piccole dimensioni (>100-200 Dalton) avviene per diffusione passiva in mezzo acquoso, mentre molecole con dimensioni maggiori richiedono meccanismi di trasporto attivo. La diffusione passiva in mezzo acquoso è guidata da forze quali il gradiente di concentrazione, elettrico e di pH.

Tabella 45
FARMACI IN GRAVIDANZA

FARMACO	RISCHIO*	POSSIBILI MANIFESTAZIONI CLINICHE E RACCOMANDAZIONI
ANESTETICI LOCALI		
<i>Lidocaina</i>	B	Farmaco raccomandato
<i>Prilocaina</i>	B	Metaemoglobinemia in soggetti con deficit enzimatico di glucosio-6 fosfato-deidrogenasi
<i>Bupivacaina, mepivacaina</i>	C	Bradycardia fetale, teratogenicità non dimostrata
ANALGESICI		
<i>Paracetamolo</i>	B	Farmaco raccomandato
<i>Aspirina</i>	C (3D)	Emorragia postpartum e patologie epatiche nella madre e nel feto
<i>Ibuprofene</i> <i>Naprossene</i>	B (3D)	Prolungamento del parto e della gravidanza per blocco della sintesi delle prostaglandine
ANALGESICI NARCOTICI		
<i>Codeina con paracetamolo</i> <i>Propossifene</i>	C (3D)	Diverse malformazioni fetali, depressione respiratoria neonatale, sindrome da astinenza neonatale
ANTIBIOTICI		
<i>Penicillina V, amoxicillina</i>	B	Farmaco raccomandato come prima scelta
<i>Cefalessina, clindamicina metronidazolo</i>	B	Farmaci di seconda scelta
<i>Tetraciclina, doxiciclina</i>	D	Discolorazioni dentali, inibizione della crescita ossea
<i>Eritromicina base, estolato, etilsuccinato</i>	B	L'uso dell'eritromicina base va preferito all'estolato che comporta un aumentato rischio di epatite colestatica della madre
<i>Gentamicina</i>	C (3D)	Potenziale totossicità nel feto
<i>Cloramfenicolo</i>	X	Tossicità materna, sindrome grigia del neonato e possibile morte nell'infanzia
SEDATIVI		
<i>Benzodiazepine</i>	D	Possibile labiopalatoschisi per esposizioni prolungate
<i>Protossido d'azoto</i>	Non classificato	Aborti spontanei, riduzione della fertilità

- Il coefficiente di diffusione è inversamente correlato alla radice quadrata del peso molecolare. Il trasporto attivo mediante carriers (pompe, canali, recettori) permette il passaggio di molecole di grosse dimensioni che non possono passare per diffusione passiva. Si tratta di una modalità di trasporto limitata che richiede energia e può andare incontro a fenomeni di saturazione e inibizione
- I meccanismi di endocitosi ed esocitosi consistono nell'incorporazione mediante vescicole di trasporto

3.3.1.1 Assorbimento

La maggior parte dei farmaci sono rappresentati da molecole piccole (peso molecolare >1000 Dalton), acidi deboli o anfoteri; caratteristiche che ne facilitano il passaggio attraverso le membrane biologiche.

La somministrazione per via orale è preferibile, mentre la via parenterale è generalmente limitata a condizioni particolari: farmaco instabile o inattivato nel tratto gastrointestinale; dubbio assorbimento gastrointestinale a causa di eliminazio-

Tabella 46
FARMACI IN ODONTOIATRIA PEDIATRICA

FARMACO	DOSE mg/kg/giorno per os	FREQUENZA GIORNALIERA
Amoxicillina	25-50	3
Amoxicillina + ac. clavulanico	20-40	3
Cefalexina	25-50	4
Eritromicina etilsuccinato	25-40	4
Paracetamolo	15	4-6
Codeina fosfato	1-3	4-6

Tabella 47
CALCOLO DELLA FRAZIONE DELLA POSOLOGIA PEDIATRICA IN BASE ALLA DOSE DELL'ADULTO

REGOLA DI YOUNG	REGOLA DI CLARK
$\frac{\text{Età del paziente} \times \text{dose dell'adulto}}{\text{Età} + 12}$	$\frac{\text{Peso in kg} \times \text{dose dell'adulto}}{70}$

Tabella 48
DETERMINAZIONE DELLA DOSE PEDIATRICA IN BASE ALLA SUPERFICIE CORPOREA

PESO IN Kg	SUPERFICIE CORPOREA IN METRI QUADRATI *	PERCENTUALE RISPETTO LA DOSE DELL'ADULTO
2	0,15	9
4	0,25	14
6	0,33	19
8	0,40	23
10	0,46	27
15	0,63	36
20	0,83	48
25	0,95	55
30	1,08	62
35	1,20	69
40	1,30	75
45	1,40	81
50	1,51	87
55	1,58	91

* Basata sulla superficie corporea media di un adulto di 1,75 metri quadrati

ne presistemica dovuta a metabolismo locale o malattia (diarrea, vomito); necessità di elevati dosaggi e azione rapida per urgenze o emergenze mediche.

Generalmente i farmaci somministrati per via orale presentano un periodo di latenza (30 min-2 ore) prima dell'assorbimento e della comparsa dell'azione farmacologica.

Essi vanno incontro a dissoluzione nello stomaco e assorbimento per diffusione passiva (in mezzo acquoso o lipidico) nella parte superiore dell'intestino tenue.

Le molecole tendono a esistere in forma ionizzata, più difficilmente assorbibile, quando esposte ad ambiente chimico di pH opposto al proprio; ne consegue che farmaci acidi sono più facilmente assorbiti in ambiente acido e i basici in ambiente basico

La presenza di cibo può aumentare o diminuire l'assorbimento alterando il pH e la motilità gastrica: un pasto grasso o acido rallenta lo svuotamento dello stomaco; l'ingestione a digiuno (con sola acqua) lo accelera; alterazioni della motilità intestinale possono diminuire l'assorbimento.

Anche il tipo di formulazione farmaceutica influisce sull'assorbimento: la velocità diminuisce progressivamente per soluzioni, sospensioni, capsule, compresse, compresse a rilascio modificato; altri fattori che rallentano l'assorbimento sono la grandezza delle particelle e la presenza di sostanze inerti.

Il termine biodisponibilità indica la quota percentuale del farmaco che, indipendentemente dalla via di somministrazione, raggiunge in forma immodificata la circolazione sistemica. La biodisponibilità è caratterizzata da tre variabili: tempo di concentrazione massima nel plasma (T_{max}), concentrazione massima nel plasma (C_{max}) e area sottesa dalla curva del T_{max} (AUC).

L'effetto di primo passaggio è connesso a processi di metabolizzazione ed escrezione operati dal fegato sui farmaci che giungono, attraverso i vasi portali, subito dopo l'assorbimento intestinale; causa una diminuzione di biodisponibilità di farmaci somministrati per via orale (eliminazione presistemica per first pass effect)

3.3.1.2 Distribuzione

Una volta penetrato nel corpo il farmaco viene distribuito attraverso gli endoteli capillari ai fluidi interstiziali e liquidi intracellulari dei diversi tessuti; più velocemente nei tessuti ad alta perfusione e più lentamente negli altri.

La capacità di diffondere è espressa dal volume apparente di distribuzione (spazio teorico espresso in litri/kg): un farmaco che si distribuisce con difficoltà presenta una elevata concentrazione plasmatica e un limitato volume di distribuzione.

I farmaci penetrati nella circolazione sistemica sono presenti in due forme:

- una frazione legata alle proteine plasmatiche (prevalentemente l'albumina per i farmaci acidi e la glicoproteina acida alfa per quelli basici) attraverso legami deboli e rapidamente reversibili (ionici, ponti idrogeno, forze di van der Waal); tale quota non è attiva farmacologicamente

- una frazione libera in grado di raggiungere il sito recettore ed effettuare l'azione farmacologica

Le due frazioni sono in equilibrio e appena la concentrazione plasmatica del farmaco libero si abbassa, a causa della sua distribuzione nei tessuti, la frazione di farmaco legata alle proteine viene liberata ed è disponibile per la diffusione nei tessuti e l'azione.

Tabella 49
DETERMINAZIONE DELLA DOSE PEDIATRICA IN BASE AL PESO

ETÀ	PESO MEDIO IN Kg	PERCENTUALE DELLA DOSE DELL'ADULTO	Mg/Kg NEL BAMBINO PER UNA DOSE DA ADULTO PARI A 1 Mg/Kg
Oltre 2 settimane	3,2	12	2
4 mesi	6,5	20	
1 anno	10	25	
3 anni	15	33	1,5
7 anni	23	50	
12 anni	37	75	1,25

Tabella 50
GUIDA SOMMARIA ALLA DETERMINAZIONE DELLA POSOLOGIA PEDIATRICA

ETÀ	PERCENTUALE DELLA DOSE DELL'ADULTO
1 anno	25%
6 anni	50%
12 anni	75%

Tabella 51
VARIABILI CHE INFLUENZANO L'ASSORBIMENTO DEI FARMACI

PROPRIETÀ CHIMICHE	VARIABILI FISIOLOGICHE
Natura chimica	Motilità gastrica
Peso molecolare	PH nel sito di assorbimento
Solubilità	Area di superficie assorbente
Coefficiente di ripartizione olio/acqua	Flusso sanguigno
Preparazione farmaceutica	Eliminazione presistemica
	Ingestione a digiuno o a stomaco pieno

In pratica il legame proteico non limita quantitativamente l'attività farmacologica, ma la ridistribuisce nel tempo, diluendone l'efficacia.

I legami con le proteine non sono selettivi e farmaci diversi possono competere tra loro spiazzandosi reciprocamente dai siti di legame, in relazione della diversa affinità. Tali interazioni possono determinare aumenti o riduzioni sia degli effetti terapeutici sia degli effetti tossici dei farmaci in competizione. Nel caso di farmaci che si legano per meno dell'80%, tali interazioni sono, in generale, relativamente trascurabili; mentre le alterazioni della frazione libera possono avere rilevanza per quei farmaci che si legano in una proporzione più elevata (warfarina, diazepam).

3.3.1.3 Biotrasformazione

Il metabolismo dei farmaci è svolto principalmente dal fegato con lo scopo di convertire i farmaci in metaboliti inattivi, più idrosolubili che possano essere eliminati mediante filtrazione renale o secrezione biliare.

In alcuni casi queste biotrasformazioni sono necessarie alla formazione di composti attivi (profarmaci) o possono dare origine a metaboliti più efficaci.

Le trasformazioni metaboliche compiute dal fegato sono di due tipi: il metabolismo di fase 1 (o fase delle reazioni di preparazione e quello di fase 2 (o reazioni di coniugazione).

Le reazioni di fase 1 comprendono le reazioni di ossidazione, riduzione e idrolisi. I composti che ne risultano conservano in parte l'attività del composto di base. Gli enzimi epatici microsomiali, responsabili di queste reazioni, si trovano nel reticolo endoplasmatico liscio degli epatociti; apparato separabile, mediante ultracentrifugazione dalle altre particelle subcellulari (da cui il termine frazione microsomiale). Il citocromo P450 contiene la maggior parte dei sistemi enzimatici: oltre 100 enzimi catalizzano un grandissimo numero di reazioni che coinvolgono un'ampia gamma di farmaci. L'ossidazione epatica microsomiale viene spesso definita un ciclo metabolico "suscettibile" poiché la sua attività può essere compromessa da molti fattori (età avanzata, epatite, cirrosi, debilitazione, farmaci). In particolare l'attività degli enzimi microsomiali può essere variata dalla somministrazione di diversi farmaci: gli induttori enzimatici stimolano la sintesi di enzimi P450, aumentando la ve-

locità dei processi di biotrasformazione; gli inibitori enzimatici inibiscono la sintesi enzimatica con effetti opposti. Le reazioni di fase 2 coinvolgono l'attacco o il legame della molecola del farmaco con acido glicuronico, solfato glutatione o acetato; i composti che ne risultano sono sempre inattivi. La coniugazione è considerata un ciclo "non suscettibile" in quanto non influenzata da età e patologie.

3.3.1.4 Eliminazione

I due organi più importanti agli effetti dell'eliminazione dei farmaci dall'organismo sono i reni e il fegato, con una grossa prevalenza dei primi.

L'escrezione dei farmaci avviene generalmente come metaboliti prodotti dalla biotrasformazione caratterizzati da polarità (idrofilia); mentre l'eliminazione è rara in forma immodificata.

L'escrezione renale avviene per filtrazione glomerulare passiva, per secrezione tubulare attiva (carrier); il sistema è bidirezionale e una parte dei farmaci passati nei tubuli può essere riassorbita. Dal fegato alcuni farmaci vengono escreti nella bile per trasporto attivo (carrier); nell'intestino una parte viene escreta con le feci, un'altra viene riassorbita (circolo entero-epatico) per esser poi eliminata per via renale.

Il tempo di dimezzamento o emivita indica il tempo necessario alla eliminazione di metà della quantità del farmaco presente nell'organismo; poichè ogni volta che trascorre un intervallo pari ad un'emivita, la concentrazione diminuisce della metà del valore presente all'inizio dell'intervallo; il tempo di eliminazione totale del farmaco è mediamente di circa 4-5 emivite.

Come stato di equilibrio (steady-state) viene definita la situazione nella quale la somministrazione continuativa di un farmaco ha raggiunto un livello di equilibrio tra assorbimento ed eliminazione, tale da assicurare una stabilità della sua concentrazione plasmatica o, comunque oscillazioni contenute nei limiti della sua efficacia terapeutica.

3.3.2 Farmacodinamica

La farmacodinamica rappresenta lo studio di come agiscono i farmaci e permette di comprendere per quale motivo un farmaco provoca un effetto particolare.

Per produrre un effetto un farmaco può interagire attraverso molteplici meccanismi con molecole dell'organismo che

adempiamo a specifiche funzioni biologiche: l'inibizione o l'attivazione enzimatica, la chelazione, l'effetto tampone, la protezione meccanica, l'occupazione recettoriale, ecc. L'azione di alcuni farmaci è subordinata alla occupazione di recettori con una interazione ad incastro (lock-and-key type of interaction). Il complesso attivo farmaco-recettore produce una risposta cellulare attraverso un effettore o un sistema di trasduzione.

La relazione tra risposta tissutale e concentrazione del farmaco è comunemente chiamata curva dose-risposta; nella tabella 52 è riportato un tracciato semilogaritmico (curva standard sigmoidale log dose/risposta) che mostra come l'effetto di un farmaco aumenta al crescere della concentrazione sino ad un massimo.

Nei confronti dei recettori i farmaci possono comportarsi in modo opposto come: agonisti la cui azione si concretizza in un aumento della stimolazione recettoriale e delle risposte che ne derivano; antagonisti che bloccano gli stimoli senza svolgere alcun effetto (tabella 53, 54).

I legami che si stabiliscono tra farmaco e recettore possono essere di natura diversa (legami ionici, ponti idrogeno, legami di covalenza, etc.) e l'interazione può essere estre-

mamente labile (il farmaco può essere spiazzato facilmente) o stabile, fino alla irreversibilità.

Peraltro l'elevata affinità di un farmaco per un recettore è indipendente dal grado di attività e la ricerca farmacologica è continuamente indirizzata a identificare molecole sempre più sicure dotata di specificità e azione di elevato indice terapeutico (fig. 55, 56).

Tabella 52
CURVA DOSE RISPOSTA

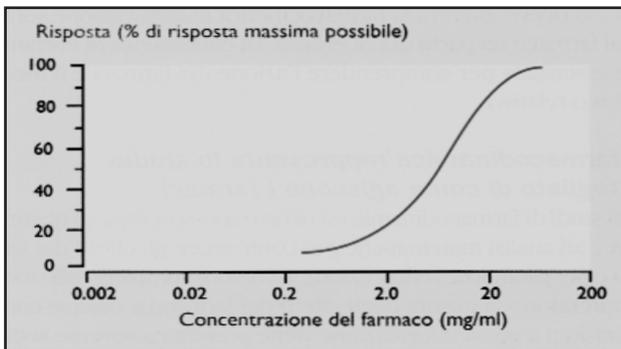


Tabella 55
INDICE TERAPEUTICO

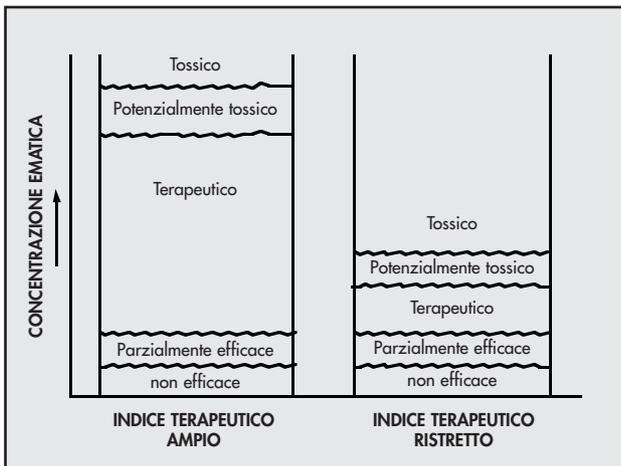


Tabella 53
AGONISMO PER LEGAME SPECIFICO

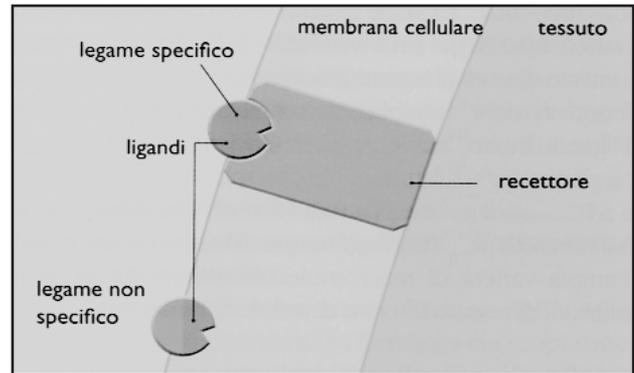


Tabella 54
ANTAGONISMO COMPETITIVO DI LEGAME SPECIFICO

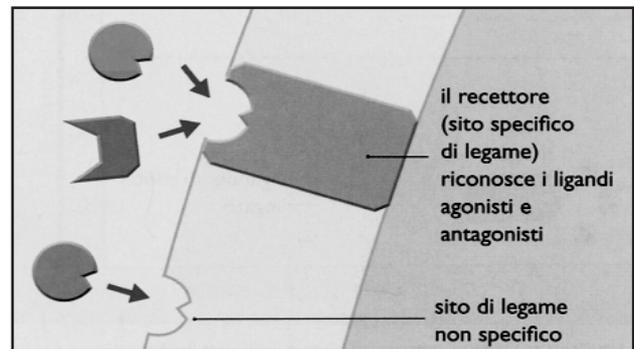
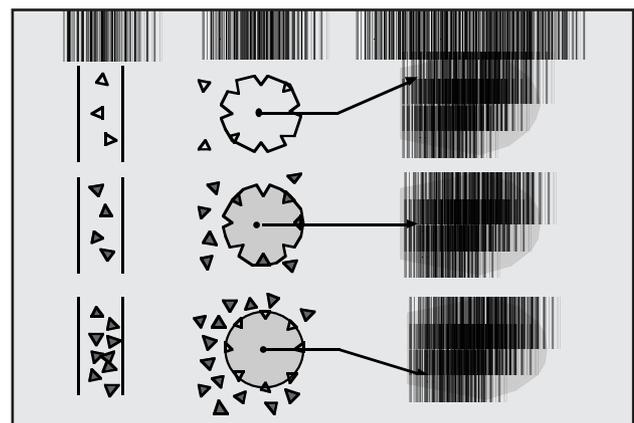


Tabella 56
EFFETTO CLINICO E RELAZIONE TRA CONCENTRAZIONE NEL SANGUE E A LIVELLO RECETTORIALE



BIBLIOGRAFIA

1. Almond S., Roberts D., Manifestazioni acute di reazioni indesiderate da farmaci, Adverse drug reaction bulletin, N. 137, Ottobre 2000.
2. Chan TY, Chan JC, Tomlinson B, Critchley ja. Adverse reactions to drugs as a cause of admissions to a general teaching hospital in Hong Kong. Drug Safety 1992; 7: 235-40.
3. Choudhury D, Ahmed Z. Drug induced nephrotoxicity. Medical Clinics of North America 1997; 81: 705-17.
4. Dammaco F, Dioguardi N., Paoletti R., Peracino A., Pozza G., Draetta G., Nuovo Roversi, Ariete Salute ed., Milano 1999.
5. Dossing M. Sonne J. Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. Drug Safety 1993; 9: 441-9.
6. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. Annals of Pharmacotherapy 1993; 27: 832-40.
7. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994; 343: 769-72.
8. Gargiulo A, Rocca G, Ricci E, Terapia medica in odontostomatologia, Edizioni Minerva Medica , Torino 1999
9. Ghiglione V, Ciancio P, Prontuario farmaceutico per l'odontoiatra, 2° ed., Ariesdue srl ed., 1998, Mi.
10. Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. American Journal of Medicine 1998; 104 (3A): 23S-9S, 41S-2S.
11. Haas DA, Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with analgesic. Part III in a serie. J Am Dent Assoc. 1999 Mar; 130(3):397-407. Review
12. Hersh EV, Adverse drug interactions in dental practice: interactions involving antibiotics. Part II of a series. J Am Dent Assoc. 1999 feb;130(2):236-51. Review
13. Jick H., Adverse drug reactions, the magnitude of the problem. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1984, 74: 555-7
14. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN, Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. Journal of the American Medical Association, 1998; 279: 1200-5.
15. Levy M, Lipshitz M, Eliakim M. Hospital admissions due to adverse drug reactions. American Journal of the Medical Sciences 1979; 277: 49-56.
16. L'Informatore farmaceutico edizione per il medico, OEMF International srl, 2000, Mi.
17. L'Informatore farmaceutico. Gruppi merceologici, OEMF International spa, 2000, Mi.
18. L'Informatore farmaceutico. Medicinali , OEMF International srl, 2000, Mi.

Maggio 2001

Stampa: Cierre Grafica - Verona - tel. 045 8580900

La terapia farmacologica in odontoiatria, per il tipo di farmaci utilizzati e le modalità di somministrazione, può essere considerata relativamente sicura per quanto riguarda il rischio di gravi reazioni avverse.

Si deve, comunque, tenere presente che il bagaglio delle nozioni di farmacologia e farmacoterapia, che sono richieste nell'esercizio della professione, sono oggi superiori a quelle sufficienti in passato per una serie di diverse motivazioni.

L'aspettativa di migliori condizioni di salute orale da parte dei pazienti motiva terapie sempre più complesse di tipo chirurgico e protesico, che richiedono un adeguato supporto di farmacoterapia sistemica.

L'aumento dell'età media della popolazione, inoltre, ha aumentato la richiesta di cure odontoiatriche da parte di soggetti anziani e/o con patologie sistemiche, che assumono polifarmacoterapie e presentano, quindi, un aumentato rischio di reazioni avverse causate da interazioni farmacologiche.

Per rispondere a queste esigenze la ricerca e l'industria farmaceutica rendono continuamente disponibili nuovi farmaci sempre più efficaci e sicuri.

Con l'aumento del numero di prodotti farmaceutici, però, sono aumentate contemporaneamente frequenza e varietà delle reazioni avverse ai farmaci. L'incapacità di riconoscere che una reazione indesiderata da farmaci è alla base di una manifestazione patologica del paziente, unitamente alla mancata sospensione tempestiva dell'agente causale, possono peggiorare l'evoluzione clinica e portare a un aumentata morbilità e mortalità.

Del resto non tutte le reazioni avverse ai farmaci sono evidenziabili nelle fasi di valutazione premarketing e taluni effetti possono evidenziarsi solo con l'uso esteso nella popolazione, che avviene dopo la commercializzazione.

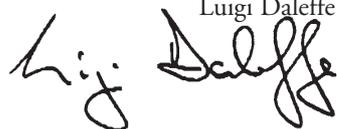
Questa rapida e continua evoluzione rende rapidamente obsolete le nozioni apprese nel corso di studi accademici, soprattutto per quanto attiene quelle scienze di base come la farmacologia e l'immunologia, importanti per la comprensione delle evoluzioni della terapia.

E' quindi evidente che, parallelamente allo sviluppo e all'immissione in commercio di nuovi farmaci, è richiesto un aggiornamento continuo in farmacoterapia da parte degli odontoiatri.

Per tale motivo ANDI, in collaborazione con ROCHE, ha promosso la pubblicazione e la diffusione dei quaderni della professione 7 e 8 "Effetti indesiderati e interazioni dei farmaci sistemici in odontoiatria", in modo da fornire agli odontoiatri informazioni aggiornate in farmacoterapia nell'ottica di un contributo alla professione per la tutela e la salvaguardia della salute dei pazienti.

I medici non dovrebbero mai dimenticare che le certezze della scienza non sono nulla più che delle certezze. Non sono la verità, tutt'al più delle verità soltanto parziali e provvisorie. Nel corso della sua carriera ogni medico ha dovuto rettificare varie volte le certezze sulle quali fondava il suo operato. Eppure, ogni volta, la medicina pare credere che le sue verità del giorno siano assolute e definitive.

Norbert Said

Luigi Daleffe


Cologno al Serio, 27 Aprile 2001

Cod. 24003856

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



dall'Associazione Nazionale Dentisti Italiani
 quale servizio ai propri soci