

**Facoltà di Scienze Motorie
Università degli Studi di Verona**

**Corso di
“Farmacologia”
Lezione 7: Reazioni Avverse da Farmaci**

REAZIONE AVVERSA DA FARMACI DEFINIZIONE DELL'OMS

(Tech Rep Serv WHO, n. 498, 1972)

Una risposta ad un farmaco che procuri danno e che sia non intenzionale, e che si verifica alle dosi **normalmente** utilizzate nell'uomo per profilassi, diagnosi o terapia.

Per indicare le reazioni avverse da farmaci si usa l'abbreviazione:

ADR

acronimo dall'inglese **A**dverse **D**rug **R**eaction

Reazioni avverse da farmaci (ADR): dimensione del problema

- Secondo alcuni esperti (Moore e coll. BJCP 1998) il 5-10% dei pazienti trattati con farmaci ha una ADR
- Circa il 5% dei pazienti ricoverati in ospedale lo sono a causa di una ADR
- Circa il 10% dei pazienti ospedalizzati va incontro ad un reazione avversa da farmaci
- Negli USA, nel 1994, si sono avuti 106.000 morti provocati da ADR (Lazarou e coll. JAMA 1998). Questo dato classificherebbe le ADR come la quarta causa di morte negli USA. In UK le morti annuali da ADR sarebbero più di 10.000 all'anno (Pirmohamed e coll. BMJ 2004)

REAZIONE AVVERSA DA FARMACI

DEFINIZIONE DI GRAVITÀ

Qualsiasi reazione che provoca la morte di un individuo, ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga l'ospedalizzazione, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa, comporta una anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Esempi di patologie con un'alta frazione di casi dovuti ai farmaci

Patologia	Stima dei casi correlati ai farmaci (%)
Necrolisi epidermica tossica	90
Agranulocitosi	70
Eritema multiforme	50
Anafilassi	45
Emorragia GI	40
Anemia aplastica	20
Asma	10
Uremia (cronica)	10
Pancreatite acuta	<10
Cadute traumatiche	7
Incidenti d'auto	2-6

CLASSIFICAZIONE DELLE ADR IN BASE AL MECCANISMO

- Effetti collaterali
- Effetti tossici
- Reazioni immuno-mediate
(ipersensibilità o allergie)
- Reazioni farmacogenetiche
(idiosincrasia, iperattività)
- Farmacodipendenza
- Teratogenesi (embrio- fetotossicità)

EFFETTI COLLATERALI

Effetti che accompagnano l'azione terapeutica del farmaco e che si verificano in organi o distretti diversi da quelli desiderati. Sono dovuti essenzialmente alla sua distribuzione in tutto l'organismo

- Cefalea da nitrati
- Nausea da digitale
- Ipokaliemia da diuretici

EFFETTI TOSSICI

Sono espressione della tossicità del farmaco e si possono verificare anche a dosi terapeutiche in particolari pazienti, o in determinate condizioni cliniche

- Alcalosi respiratoria da aspirina
- Danno epatico da paracetamolo
- Aritmie da digitale

Reazioni immuno-mediate

Il meccanismo dell'allergia dipende dall'interazione fra un antigene esterno e anticorpi prodotti dall'organismo o linfociti sensibilizzati. I farmaci possono indurre reazioni allergiche nei seguenti modi:

1. Il farmaco può essere una proteina potenzialmente immunogenica
2. Può diventare un antigene completo in seguito al legame con proteine endogene
3. Può causare o potenziare una reazione fra un antigene self modificato e un anticorpo
4. Può causare la sintesi di autoanticorpi

Esempi di reazioni avverse da farmaci su base immunologica

Cute

- ✱ Orticaria
- ✱ Rash maculopapulare
- ✱ Eritema nodoso
- ✱ Eczema
- ✱ Eruzione lichenoidale
- ✱ Vasculite
- ✱ Sindrome di Stevens-Johnson
- ✱ Necrolisi epidermica tossica

Sangue

- ✱ Trombocitopenia
- ✱ Agranulocitosi
- ✱ Anemia emolitica
- ✱ Anemia aplastica

Fegato

- ✱ Epatite colestatica
- ✱ Epatite epatocellulare

Rene

- ✱ Nefrite interstiziale
- ✱ Glomerulonefrite

Polmone

- ✱ Polmonite (eosinofila, alveolare, interstiziale)

Sistemiche

- ✱ Anafilassi
- ✱ Vasculiti
- ✱ Malattia da siero
- ✱ LES

Esempi di farmaci che provocano reazioni allergiche

Anafilassi

- ✱ Aspirina
- ✱ Cefalosporine
- ✱ Diclofenac
- ✱ Penicilline
- ✱ Streptochinasi
- ✱ Cotrimossazolo
- ✱ Suxametonio
- ✱ Tiopentale
- ✱ Tubocurarina

Reazioni epatiche

- ✱ Carbamazepina
- ✱ FANS
- ✱ Alotano
- ✱ Fenitoina
- ✱ ACE-inibitori
- ✱ Amiodarone

Discrasie ematiche

- ✱ Captopril
- ✱ Clorpromazina
- ✱ Penicilline
- ✱ Penicilline
- ✱ Sulfasalazina
- ✱ Cotrimossazolo
- ✱ Ac. Valproico
- ✱ Ticlopidina

Reazioni cutanee

- ✱ Carbamazepina
- ✱ Penicilline
- ✱ Lamotrigina
- ✱ Fenitoina
- ✱ Fenobarbitale
- ✱ Fluorochinoloni

Tempo di comparsa delle reazioni allergiche

0-60 min Reazioni acute	1-24 ore Reazioni subacute	1g-varie settimane Reazioni ritardate
Shock anafilattico		
Orticaria/angioedema/asma bronchiale/febbre		
	Esantema, porpora vascolare, pneumopatie agranulocitosi, trombocitopenia, malattia da siero, angioite allergica	
	Malattie di organo, dermatiti	

Malformazioni alla nascita causate da farmaci

L'incidenza delle malformazioni congenite
viene stimata intorno al 3-4%

Il 5% di queste sarebbero causate da sostanze chimiche

Quelle da farmaci sarebbero poco meno del 1%

Ogni anno in Italia potrebbero esserci
100-200 casi di malformazioni da farmaci

Assunzione di farmaci in gravidanza

% donne gravide	Uso di farmaci
61	1-3 farmaci
26	4-6 farmaci
4	>7 farmaci
10	nessun farmaco

Farmaci e gravidanza

- Gli effetti dei farmaci sull'embrione e sul feto sono difficilmente valutabili
- Sperimentazione sugli animali insufficiente a definire il rischio per l'uomo
- Studi epidemiologici (retrospettivi e prospettivi) carenti e di difficile attuazione

RILEVANTI FATTORI PER LA COMPARSA DI ADR -1-

Relativi al farmaco

- Caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche
- Dose
- Frequenza e via di somministrazione
- Durata della terapia
- Formulazione farmaceutica

RILEVANTI FATTORI PER LA COMPARSA DI ADR -2-

Relativi al paziente

- Età (neonati e ultranziani maggiormente a rischio)
- Sesso
- Gravidanza
- Gravità della patologia
- Patologie concomitanti-intercorrenti
- Allergie
- Predisposizioni genetiche

Esempi di ADR dovute a patologie concomitanti -1-

Patologia	Farmaco	ADR	Meccanismo
Insuff. renale	Aminoglicosidi	Ototossicità	Inib. eliminazione
Cirrosi	Lidocaina	Tossicità SNC	Inib. metabolismo
Patologie emorragiche	Aspirina	↑ rischio sanguinamento	Farmacodinamico
Gastroenterite acuta	CO	Gravidanza indesiderata	Inib. assorbimento
Schizofrenia	Corticosteroidi	Aggravamento schizofrenia	Farmacodinamico
Asma	β-antagonisti	Broncospasmo acuto	Farmacodinamico

Esempi di ADR dovute a patologie concomitanti -2-

Patologia	Farmaco	ADR	Meccanismo
Insuff. renale	Digossina	Toss. digitalica	Inib. eliminazione
Ulcera peptica	FANS	Emorragia GI	Farmacodinamico
Ipertiroidismo	ACO	↓ risposta terap.	Alteraz. sensibilità tissutale
Infezioni oculari	Corticosteroidi topici	Esacerbazione infezione	Farmacodinamico
Iperuricemia	Tiazidi	Gotta	Farmacodinamico
Glaucoma	Corticosteroidi sistemici	↑ pressione endoculare	Farmacodinamico

RILEVANTI FATTORI PER LA COMPARSA DI ADR -3-

Estrinseci aggiuntivi

- Interazioni tra farmaci
- Autosomministrazione
- Interazioni con cibo/bevande
- Consumo di alcool
- Farmaci scaduti
- Conservazione del farmaco
- Inquinanti ambientali

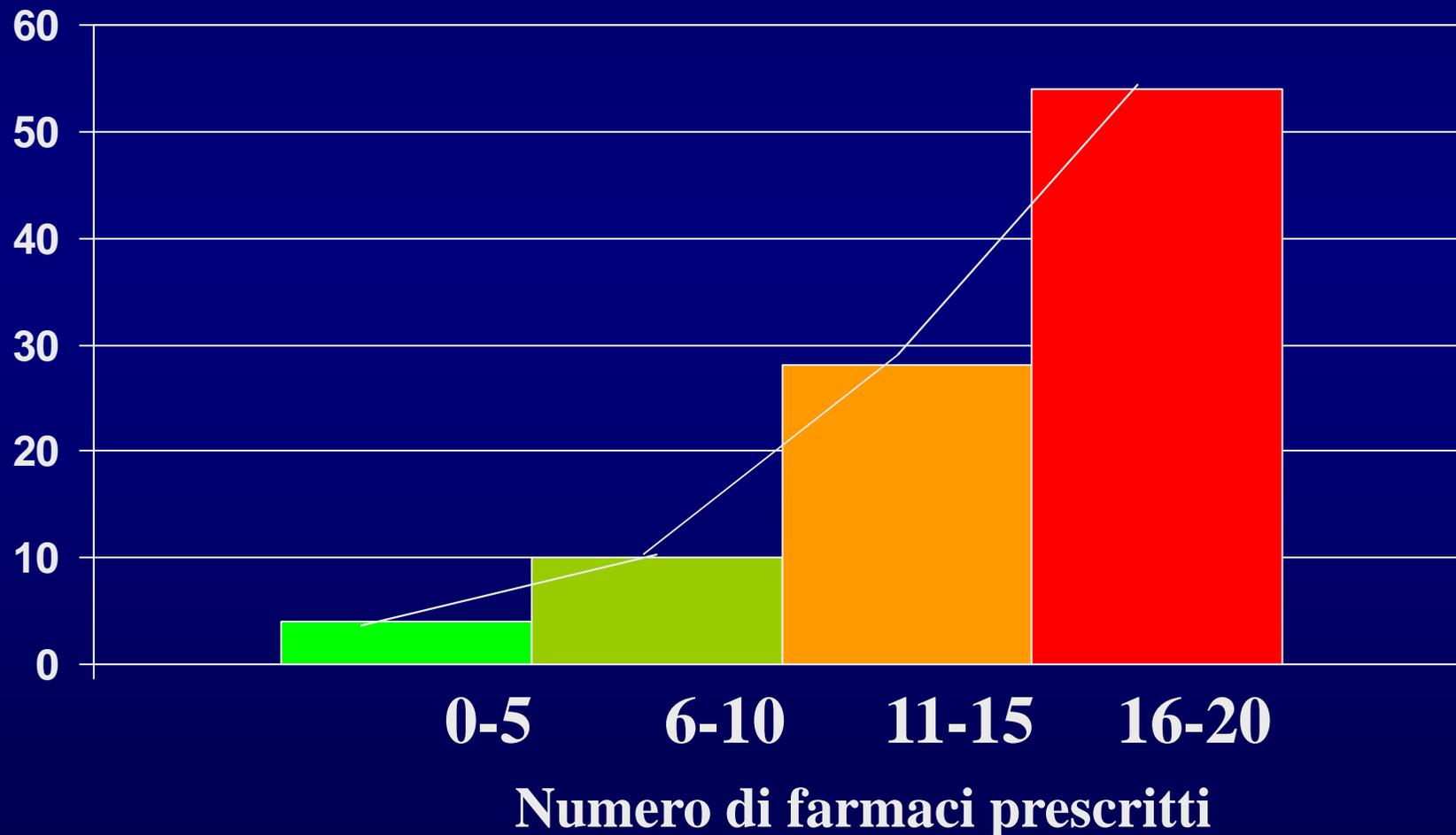
L'AUTOPRESCRIZIONE

- ✱ In Italia nel 2004 sono state vendute 301 milioni di confezioni di farmaci senza prescrizione (SOP+OTC)
- ✱ Tale numero rappresenta circa il 20% del totale delle confezioni vendute
- ✱ La spesa sostenuta per i farmaci da automedicazione è stata nel 2004 di 2.041 milioni di euro, pari al 10,6% della spesa farmaceutica totale

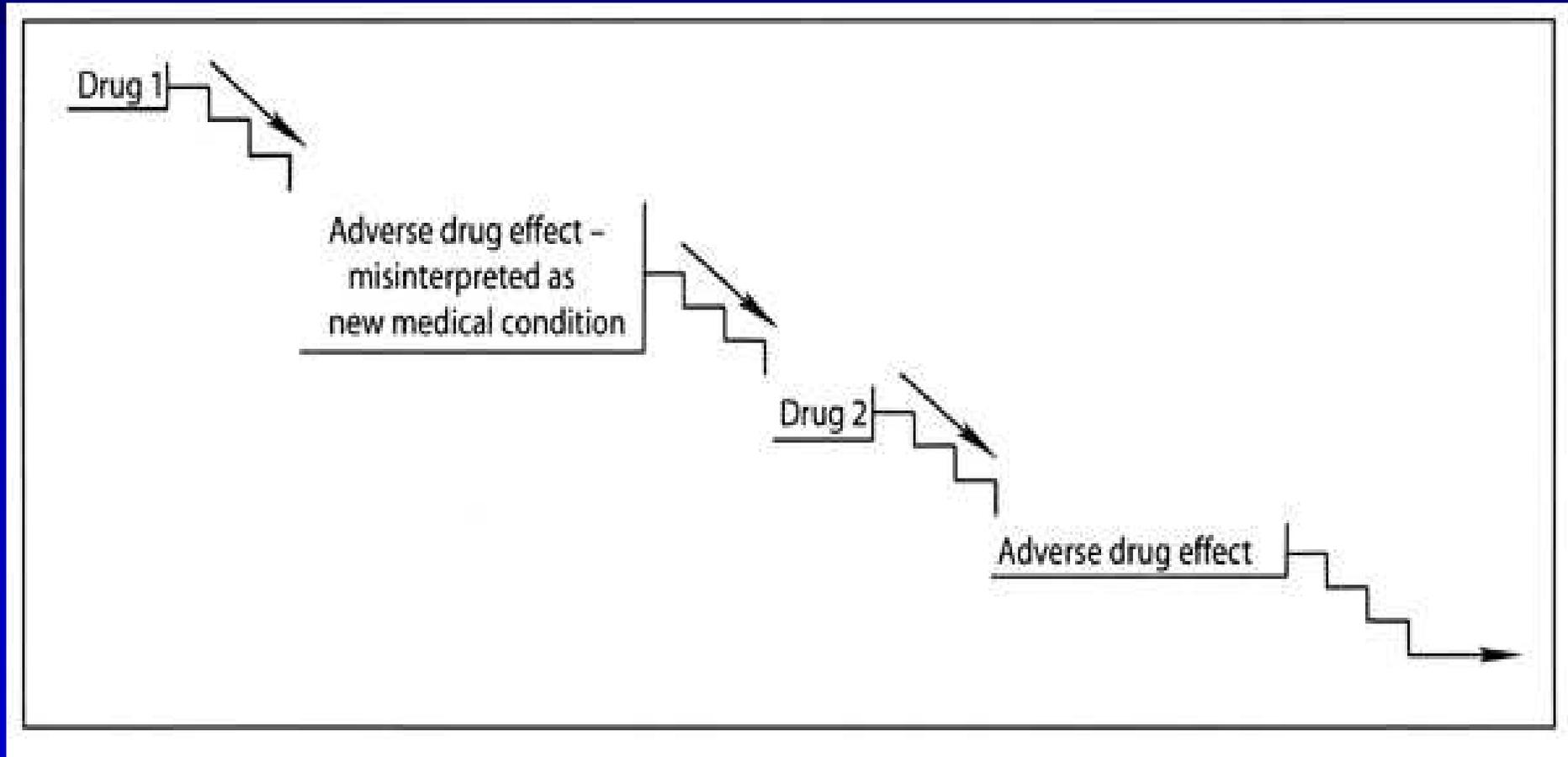
*Ministero della Salute. "L'uso dei farmaci in Italia".
Rapporto nazionale 2004 (OsMed su dati IMS Health)*

INCIDENZA DI ADR IN RELAZIONE AL NUMERO DI FARMACI PRESCRITTI

May FE et al. Clin Pharmacol Ther 1977; 22: 322



La cascata prescrittiva da non riconoscimento delle ADR



1997: Rochon, BMJ

I RISCHI DA FITOTERAPICI

Rischi indiretti:

- Mancata diagnosi
- Ritardo nella diagnosi
- Ritardo nell'instaurare una terapia più efficace
- Aggravamento della patologia
- Interruzione di farmaci prescritti

Rischi diretti:

- Reazioni allergiche
- Reazioni tossiche
- Interazioni con farmaci concomitanti
- Mancanza controlli di qualità

Reazioni avverse da fitoterapici alcuni esempi

(Ernst E. Meyler's Side Effects of Drugs. 14th Ed. 2000)

Aloe	Nefriti a dosi elevate, uso in gravidanza sconsigliato perché l'irritazione intestinale può portare a congestione pelvica.
Aristolochia	Nefrotossicità ad alte dosi, effetti mutageni.
Arnica	Reazioni allergiche cutanee, gastroenteriti.
Artemisia v.	Reazioni allergiche cutanee, attività abortiva.
Efedra	Stimolazione, insonnia, tachicardia, aritmie. Interazione con antiipertensivi.
Ginseng	Ipertensione arteriosa, nervosismo, insonnia, vertigini, cefalea, ipoglicemia.

Reazioni avverse da fitoterapici alcuni esempi

(Ernst E. Meyler's Side Effects of Drugs. 14th Ed. 2000)

Ginko Biloba	Emorragie (oculari, intracraniche, ecc.)
Iperico (erba di S. Giovanni)	Vertigini, confusione mentale, nausea, rash, astenia, irrequietezza. Interazioni con molti farmaci.
Kava-kava	Sedazione, rilassamento muscolare, reazioni cutanee, sintomi neurologici, epatiti.
Senna	Rari casi di epatite.
Ricinus c.	Nausea, vomito, coliche, diarrea intensa e violenta.
Yohimbine	Broncospasmo, LES, reazioni cutanee, vertigini, cefalea, disturbi GI, interazioni con fenotiazine, fenitoina, antiipertensivi e antidepressivi triciclici .