



COS'E' UN FARMACO?

DEFINIZIONE DI FARMACO OMS

“Qualsiasi sostanza o prodotto usati o che si intenda usare per modificare o esplorare sistemi fisiologici o patologici con beneficio di chi li riceve. Capace, quando introdotta in un organismo vivente, di modificarne una o più funzioni“.



DEFINIZIONE DI FARMACO CEE

“Sostanza avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane od animali. Da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale”.

“Lo stesso medicamento dovrebbe avere sempre la stessa azione, ma così non è poiché essa varia molto nei vari casi e a secondo i vari individui in cui sono adoperati”

..... Problemi legati all'uso dei 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.

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

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

Discrasie ematiche

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

Reazioni epatiche

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

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

Reazioni avverse su base genetica

Legate a variazioni su base genetica che possono alterare la farmacocinetica (iper-reattività) o la risposta tissutale (idiosincrasia) ai farmaci.

IPER-REATTIVITA'

Polimorfismi genetici a livello del sistema citocromo P-450 o di altri enzimi farmacometabolizzanti (es. apnea da succinilcolina, neuropatie da isoniazide)

IDIOSINCRASIA

Carenza di G6PD (anemia emolitica da agenti ossidanti)

Carenza di metaemoglobina reductasi (metaemoglobinemia da cloroquina)

Carenza di glutatione (epatotossicità da paracetamolo)

Ulteriori reazioni avverse da farmaci

Farmacodipendenza:

oppioidi, benzodiazepine, amfetamine, purganti,.....

Teratogenesi:

ACE-inibitori, carbamazepina, tetraciclina, warfarin, fenitoina, ciclofosfamide, retinoidi, danazolo,.....

FATTORI RILEVANTI 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**

FATTORI RILEVANTI PER LA COMPARSA DI ADR

-2-

Relativi al paziente

- **Età**
- **Sesso**
- **Gravidanza**
- **Gravità della patologia**
- **Patologie concomitanti-intercorrenti**
- **Allergie**
- **Predisposizioni genetiche**

RILEVANTI FATTORI PER LA COMPARSA DI ADR -3-

Estrinseci addizionali

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

Tabella 3.1 Classificazione delle reazioni avverse da farmaci (ADR) sulla base del meccanismo.

ADR	Caratteristiche	Alcuni esempi
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 e si manifestano alle dosi terapeutiche	Cefalea da nitrati; nausea da digitale; ipokaliemia da diuretici
Effetti tossici	Sono espressione della tossicità del farmaco e compaiono a dosi sovraterapeutiche, ma 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 (ipersensibilità o allergie)	I farmaci possono indurre reazioni allergiche in caso siano proteine potenzialmente immunogene, diventino antigeni completi legandosi a proteine endogene, causino o potenzino una reazione fra un antigene <i>self</i> modificato e un anticorpo, causino la sintesi di autoanticorpi	Shock anafilattico da penicillina; orticaria da amoxicillina; porpora trombotica trombocitopenica da ticlopidina; lupus eritematoso sistemico da idralazina; dermatite da contatto da disinfettanti
Reazioni farmacogenetiche (idiosincrasia, iperattività)	Legate a variazioni su base genetica che possono alterare la farmacocinetica (iperattività) o la risposta tissutale (idiosincrasia) ai farmaci. Principali cause sono i polimorfismi genetici a livello del sistema citocromo P450, di altri enzimi farmacometabolizzanti o di sistemi enzimatici detossificanti (es. G6PD o glutatione reduttasi)	Apnea da succinilcolina; neuropatie da isoniazide; metaemoglobinemia da cloroquina; anemia emolitica da cefotetan
Farmacodipendenza	Desiderio compulsivo di assumere un farmaco. Alla sospensione si può manifestare una sindrome di astinenza caratteristica del farmaco causante dipendenza. Si accompagna a tolleranza, cioè la necessità di aumentare la dose per ottenere l'effetto ricercato	Dipendenza da oppioidi, da benzodiazepine, da amfetamine ecc.
Teratogenesi (embrio-/feto-tossicità)	Capacità di un farmaco, somministrato a una gestante, di provocare malformazioni (sia macroscopiche sia funzionali) nel nascituro. Il tipo di malformazione dipende dal periodo dell'esposizione	Ipoplasia nasale da warfarin; malformazioni ossee da tetraciline; ipotensione fetale da enalapril; malformazioni dell'orecchio interno da aminoglicosidi

Tabella 3.1 Classificazione delle reazioni avverse da farmaci (ADR) sulla base del meccanismo.

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

INTERAZIONI TRA FARMACI

- Le interazioni tra farmaci sono una delle principali fonti di problemi clinici
- Le interazioni **farmacodinamiche** in genere si possono prevedere in base all'azione dei farmaci
- Le interazioni **farmacocinetiche** sono di difficile previsione, sia quali- che quantitativamente
- **Il metabolismo da citocromo P450** rappresenta il principale sito di interazioni farmacocinetiche

TOLLERANZA (o abitudine):

Diminuzione della risposta farmacologica ad una determinata dose di farmaco (a seguito di somministrazioni ripetute)

TACHIFILASSI:

Tolleranza che si instaura rapidamente (dopo poche somministrazioni di farmaco. Es: nitriti, amine simpaticomimetiche)

BRADIFILASSI:

Tolleranza che si instaura lentamente (dopo numerose somministrazioni di farmaco)

FARMACODIPENDENZA:

La condizione che porta alla ricerca e alla somministrazione compulsiva di un farmaco, con alterazioni del comportamento se questo è necessario per assicurarsene la fornitura. L'uso continua nonostante la presenza di effetti psicologici o fisici avversi prodotti dal farmaco.

- Dipendenza psichica: desiderio incoercibile di assumere la sostanza
- Dipendenza fisica: comparsa di una crisi di astinenza dopo sospensione dell'assunzione della sostanza

PROBLEMI LEGATI ALLA INTRODUZIONE E REINTRODUZIONE DEI FARMACI

INTRODUZIONE

- risposta normale (normosensibilità)
- risposta aumentata (ipersensibilità-iperreattività congenita **IDIOSINCRASIA**)
- risposta ridotta (iposensibilità) o alcun effetto (insensibilità congenita)

REINTRODUZIONE

- risposte successive uguali alla prima (azione costante)
- risposta aumentata con il ripetersi delle somministrazioni, ma con costante sensibilità-reattività (**FARMACOACCUMULO**)
- risposte ridotte progressivamente sino alla scomparsa dell'azione farmacologica (farmacoiposensibilità e iporeattività acquisita, **FARMACOABITUDINE**)
- risposte abnormi dovute ad ipersensibilità (**FARMACOALLERGIA**)
- risposte aumentate e/o abnormi alla sospensione improvvisa o meno del farmaco (**EFFETTO REBOUND SINDROME DI ASTINENZA**)

FARMACOACCUMULO

- da reintroduzione troppa ravvicinata, prima che sia conclusa l'azione precedente
- da lenta escrezione del farmaco con lunga durata di azione (**emetina-digossina**)
- da interazione farmacologica (es. farmacorepressione)
- da alterata metabolizzazione e/o escrezione (**patologie epatiche- patologie renali**)

MECCANISMI ALLERGICI

**ESPOSIZIONE
INIZIALE**

composto o suoi metaboliti
(aptene)



coniugazione con proteine
(antigene)



l'antigene elicitava la formazione
di proteine o cellulari o umorali
(anticorpi)



**SUCCESSIVA
ESPOSIZIONE**

composto o suoi metaboliti
(aptene)



coniugazione con proteine
(antigene)



**REAZIONE
ANTIGENI-ANTICORPI**



danno cellulare



**liberazione di mediatori
(H-bradichinine - 5HT - PG - SRS-A)**

MEDICAMENTI E COMPOSTI MOLTO FREQUENTEMENTE INTERESSATI IN REAZIONI ANAFILATTICHE E ANAFILATTOIDI

MACROMOLECOLE

Sieri, α -globuline umane, destrani (compreso il Fe-destrano), estratti di allergeni, estratti di organi, vaccini, veleni

AGENTI DIAGNOSTICI

Alfazurina, bromosulfonftaleina*, coloranti, fluorescina, mezzi di contrasto iodati*, rosso Congo, sodio deidrocolato, trifenilmetano

CHEMIOTERAPICI

Ac. p-aminosalicilico, amfotericina B, bacitracina, cefalosporine, clindamicina, etambutolo, kanamicina, lincomicina, penicilline, penicillina procaina*, polimixina B*, streptomina, sulfonamidici, tetracicline, vancomicina

ENZIMI

Asparaginasi, chimotripsina, tripsina, papaina, penicillinasi, streptochinasi

ORMONI

ACTH, insulina, calcitonina

ALTRI FARMACI

Ac. acetilsalicilico*, alfaxolone, aminopirina, anestetici locali*, bleomicina, clorpromamide, colchicina, cromoglicato, dantrolene, diuretici mercuriali, eparina, gallamina, glafenina, indometacina, meprobamato, oppiacei (eroina)*, ossido di etilene, probenecid, procaina, succinilcolina*, tiopentale*, d-tubocurarina*, vitamine e B₁ e B₁₂

* Si verificano molto frequentemente reazioni anafilattoidi

ESEMPI DI FARMACOIDIOSINCRASIA

FARMACO	DEFICIF ENZIMATICO	CONSEGUENZE DELL'IDIOSINCRASIA
Succinilcolina	Pseudocolinesterasi	Apnea prolungata
Difenildantoina	Idrossilazione	Disturbi cerebellari
Primachina Pentachina Antipirina Nitrofurantoina, ecc.	G6PD	Anemia emolitica
Barbiturici	Ac. aminolevulonico sintetasi	Anemia emolitica
Alotano		Ipertermia maligna
Cloramfenicolo		Anemia aplastica
Glucocorticoidi	difetto autosomico recessivo nel 5% dei cittadini USA	Glaucoma

Conoscere per una migliore definizione del rapporto benefici/rischi



Efficacia
clinica



Reazioni
avverse