

REAZIONI AVVERSE AI FARMACI

☠ Sono patologie caratterizzate da manifestazioni cliniche estremamente variabili sia per la sintomatologia che il decorso e la prognosi: multiformi, eterogenee, talvolta imprevedibili

☠ Coinvolgono meccanismi farmacologici, immunologici, genetici

☠ **Effetto collaterale**: qualsiasi effetto *non intenzionale* di un farmaco che insorge con un dosaggio *terapeutico* e che sia connesso alle proprietà del farmaco (es. secchezza fauci da anticolinergici).

☠ **Reazione avversa**: risposta nociva ad un farmaco, alle dosi terapeutiche. E' diversa nei singoli soggetti e spesso **NON è prevedibile**. Differenze individuali nella farmacocinetica. Reazioni **non correlate** al meccanismo d'azione del farmaco.

☠ **Reazione avversa seria**: qualsiasi evento che 1) metta in pericolo il paziente; 2) richieda l'ospedalizzazione; 3) determini una persistente o significativa disabilità; provochi morte.

Reazioni avverse tipo A: sono le più frequenti. In pazienti predisposti alle dosi terapeutiche o per alti dosaggi. **Prevedibili** e a volte **evitabili**. Possono essere: I) eccesso azione farmacologica principale (sonnolenza da benzodiazepine)

II) effetto collaterale

III) conseguenza di interazioni farmacologiche (es. warfarin e FANS)

Reazioni avverse tipo B: associate a condizioni predisponenti individuali non conosciute. **Imprevedibili** e **NON dose-dipendenti**

I) natura allergica

II) immunologia

III) idiosincrasia

Reazioni avverse tipo C: aumento della frequenza di un evento spontaneo in una popolazione trattata rispetto alla frequenza nei pazienti non trattati (rischio relativo)

INTOLLERANZA AI FARMACI

Farmaco-tolleranza o ipersensibilità ai farmaci: risposta anomala o esagerata alla somministrazione di un farmaco in un numero limitato di individui:

farmacoallergia e idiosincrasia.



spesso imprevedibili ed inevitabili

DIFFERENZE TRA IDIOSINCRASIA E FARMACOLLARGIA

IDIOSINCRASIA	FARMACOALLERGIA
È presente dalla nascita	Si può manifestare in qualunque periodo della vita
I farmaci che la provocano NON sono antigeni	I farmaci che la provocano hanno caratteristiche di antigeni
È presente la relazione dose-effetto	Le manifestazioni allergiche sono in genere dose-indipendenti
Terapia con antagonisti quando possibile	Terapia standard (es. nello shock anaf: adrenalina, cortisonici, antiistaminici)
Le manifestazioni sono diverse da farmaco a farmaco e spesso ripetono gli effetti del sovradosaggio	Le manifestazioni allergiche sono uniformi (es. shock anafilattico, asma bronchiale) indipendenti dal farmaco

* IDIOSINCRASIA *

- Anormale reazione dell'organismo a determinate sostanze
- Meccanismo: alterazioni congenite del patrimonio enzimatico di alcuni individui
- Variano a seconda del farmaco assunto, sono dose-dipendenti e possono insorgere dalla prima somministrazione
- Le alterazioni genetiche responsabili delle risposte tossiche/imprevedibili si manifestano per i seguenti meccanismi

I) **ridotta sintesi enzimatica.** **favismo**: deficit di glucosio-6 forfato deidrogenasi (importante per riduzione del glutatione) ⇒ assunzione di farmaci “ossidanti” – sulfamidici, aspirina, ecc – e fave determina grave emolisi. Gli eritrociti perdono loro capacità di riduzione e l'assunzione di sostanze ossidanti provoca la formazione di H_2O_2 **che non può essere ridotta.**

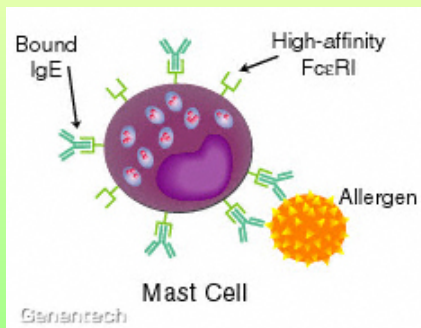
II) **alterata sintesi enzimatica.** **Apnea da succinilcolina.** **Alterata pseudocolinesterasi**, minore affinità per il farmaco ⇒ effetto miorilassante prolungato fino ad apnea.

III) **Proteine trasportatrici alterate (qualitativa e/o quantitativa).** **Alterazione nella distribuzione di un farmaco.**

EFFETTI INDESIDERATI DA FARMACI SU BASE GENETICA (IDIOSINCRASIA)

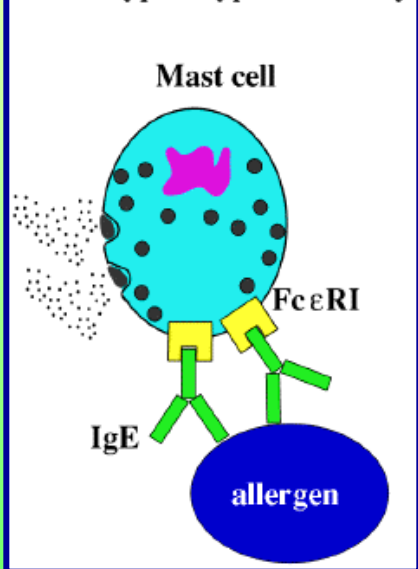
ALTERAZIONE GENETICA	FARMACI COINVOLTI	REAZIONE TOSSICA
Assenza di catalasi eritrocitaria	H_2O_2	Acatalsia: ulcere cangrenose (bocca)
Deficit di G6P-deidrogenasi	Paracetamolo, sulfamidici, aspirina, vit. K	Crisi emolitiche
Carenza di metaemoglobina-reduttasi	Lidocaina, sulfamidici, nitriti	Cianosi da metaemoglobinemia
Ridotta sintesi di DNA nel midollo osseo	cloramfenicolo	Aplasia del midollo

★ FARMACOALLERGIA ★



TY PE	NAME	TIM E	Summary of Hypersensitivity classification	
			MECHANISMS	EXAMPLES
I	IgE-mediated hypersensitivity	2-30 min	Ag induces cross-linking of IgE bound to mast cells with release of vasoactive mediators	Systemic anaphylaxis, Local anaphylaxis, Hay fever, Asthma, Eczema
II	Antibody-mediated cytotoxic hypersensitivity	5-8hr	Ab directed against cell-surface antigens mediates cell destruction via ADCC or complement	Blood transfusion reactions, Haemolytic disease of the newborn, Autoimmune Haemolytic anaemia
III	Immune-complex mediated hypersensitivity	2-8hr	Ag-Ab complexes deposited at various sites induces mast cell degranulation via FcγRIII, PMN degranulation damages tissue	Arthus reaction (Localised); Systemic reactions disseminated rash, arthritis, glomerulonephritis
IV	cell-mediated hypersensitivity	24-72h	Memory TH1 cells release cytokines that recruit and activate macrophages	Contact dermatitis, Tubercular lesions

Type I hypersensitivity



IPERSENSIBILITA' DI TIPO I (anafilattica)

Molecole

Effetti

Mediatori Primari

Istamina Permeabilità Vascolare, contrazione muscoli lisci

Serotonina Permeabilità Vascolare, contrazione muscoli lisci

ECF-A chemiotassi degli eosinofili, NCF-A chemiotassi neutrofili

Proteasi secrezione muco, degradazione connettivo

Mediatori Secondari

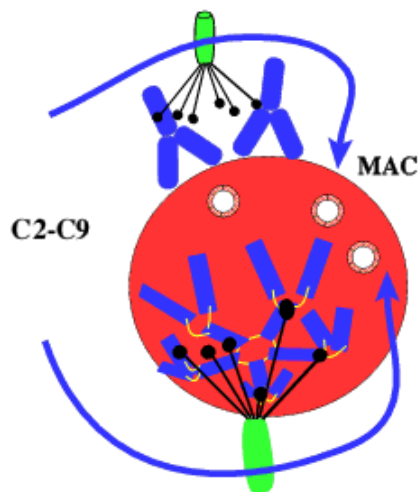
Leucotrieni Permeabilità Vascolare, contrazione muscoli lisci

Prostaglandine vasodilatazione, attivazione piastrine, contrazione

Bradichinina Permeabilità Vascolare, contrazione muscoli lisci

Citochine attivazione dell'endotelio

classical pathway complement activation

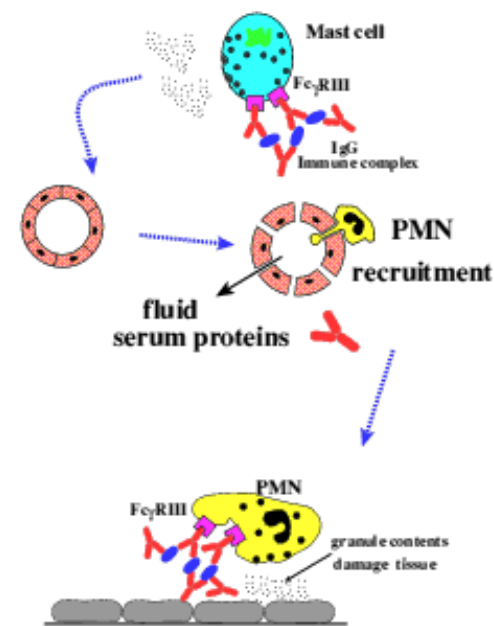


IPERSENSIBILITA' DI TIPO II (citotossica)

Causata da legame specifico di anticorpi (IgM o IgG) sull'antigene. Questo causa la distruzione dell'antigene stesso per attivazione della cascata del complemento

Immunocomplessi antigene-IgG circolanti che si depositano sulla membrana basale soprattutto endoteliale

Type III Hypersensitivity



★ FARMACOALLERGIA ★

- Alcune reazioni allergiche sono causate da impurità non eliminate durante la preparazione del farmaco, oppure dagli eccipienti
- I farmaci generalmente sono *apteni*, devono coniugarsi a proteine per essere allergeni. Alcuni (ormoni, siero, destrano) sono immunogeni
- Le **penicilline** sono i farmaci che più frequentemente provocano allergie (sia per largo impiego che per la presenza negli alimenti)

REAZIONE TIPO I	Penicilline, ormoni peptidici (insulina, ACTH), anestetici locali
REAZIONE TIPO II	Penicilline, FANS, cloranfenicolo, eparina, diuretici tiazidici
REAZIONE TIPO III	Penicilline, FANS, sulfamidici, sieri eterologhi, barbiturici
REAZIONE TIPO IV Dermatiti da contatto m. autoimmuni	anestetici locali, disinfettanti, creme

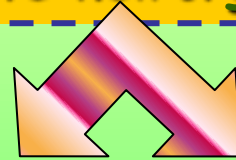
TERATOGENESI

Malformazioni gravi dell'embrione. La placenta NON è una barriera inattraversabile.

Esempio: talidomide negli anni '60. Circa 10.000 bambini nati focomelici.

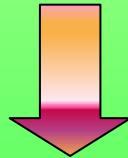
Farmaci teratogeni: Vitamina A e retinoidi, antineoplastici, antiepilettici (carbamazepina, ac. Valproico, fenobarbital); benzodiazepine; antibiotici: tetracicline (necrosi epatica), aminoglicosidici (ototossicità), sulfamidici; FANS; glucocorticoidi; antipertensivi, ecc.

INTERAZIONE TRA FARMACI: modificazione qualitativa o quantitativa dell'azione di un farmaco causata da altri farmaci presente contemporaneamente nell'organismo



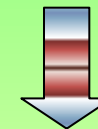
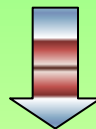
FARMACOCINETICA

FARMACODINAMICA



quando si ha interferenza nella farmacocinetica (es. legame proteine, nell'assorbimento, ecc)

quando si ha interferenza a livello del meccanismo di azione dei farmaci



Es: Warfarin e fenilbutazone

Es: statine e gemfibrozil

ATTENZIONE!!!!

- ❖ **NON SEMPRE L'INTERAZIONE FARMACOLOGICA E' DANNOSA ED INDESIDERATA:**
- ❖ **SPESSO SI FANNO ASSOCIAZIONI PER CURARE UNA PATOLOGIA PROPRIO PER OTTENERE EFFETTI COMBINATI BENEFICI**
- ❖ **L'ASSOCIAZIONE SPESSO CONSENTE LA RIDUZIONE DELLA POSOLOGIA DI CIASCUNO DI ESSI CON DIMINUIZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI (Es. ACEI + diuretici)**
- ❖ **PER CONTRASTARE GLI EFFETTI COLLATERALI (Es ondansetron per vomito da chemioterapici)**

FARMACOCINETICA

TIPO DI INTERAZIONE	EFFETTO FINALE
ASSORBIMENTO: Colestiramina + digitale Antiacido + aspirina Antiacido + amfetamina	Neutralizzazione Degradazione potenziamento
DISTRIBUZIONE Fenilbutazone + warfarin	Potenziamento
METABOLISMO Cimetidina + benzodiazepine Barbiturici + fenitoina	Potenziamento (inibizione metabolismo) Degradazione (induzione enzimatica)
ELIMINAZIONE Probenecid + penicillina Bicarbonato + barbiturici	Potenziamento Degradazione (maggiore escrez. renale)

FARMACOCINETICA: metabolismo

Esempi dei substrati comuni per 2 isozimi del citocromo P450

Isozima: CYP2C9/10

Substrati comuni	induttori
Warfarin Fenitoina Ibuprofene tolbutamide	Fenobarbital rifampicina

Isozima: CYP3A4/5

Substrati comuni	induttori
Carbamazepina Ciclosporina Nifedipina Cerivastatina eritromicina	Carbamazepina Desametasone Fenitoina Rifampicina Fenobarbital

INIBITORI DEI CITOCROMI p450: cimetidina, allopurinolo, fenilbutazone, omeoprozolo, valproato sodico, disulfiram, ecc.

FARMACOCINETICA: spiazzamento proteine plasmatiche

Questa interazione NON è sempre significativa e riveste importanza clinica solo:

- I) Quando il farmaco spiazzato si lega alle proteine > 95% (es warfarin)**
- II) Quando il farmaco spiazzato ha un basso indice terapeutico**
- III) Quando il farmaco spiazzante ha un'elevata affinità per le proteine plasmatiche ed è ad alte concentrazioni**

Es: fenilbutazone spiazza: anticoagulanti orali, salicilati ed alcuni antidiabetici

INTERAZIONE FARMACODINAMICA

QUANDO UN FARMACO, AGENDO SUL PROPRIO RECETTORE, PUO' DIMINUIRE OD AUMENTARE L'EFFETTO DI UN ALTRO FARMACO



SONO COINVOLTI I MECCANISMI DI AZIONE



aumento dell'effetto: agonismo

diminuzione dell'effetto: antagonismo