

MODULO 3

Reazioni avverse e interazioni
farmacologiche di interesse
odontoiatrico

fad

S. Decani, E. Baruzzi, V. Martini, G. Ficarra, G. Lodi

Conoscenze di base

1. Elementi di farmacocinetica e farmacodinamica
2. Medicina orale
3. Farmacologia clinica in odontoiatria

Obiettivi

1. Comprendere il significato, le caratteristiche e i differenti meccanismi d'azione alla base delle reazioni avverse ai farmaci
2. Elencare le principali reazioni avverse di interesse odontostomatologico conseguenti all'utilizzo dei 15 principi attivi maggiormente prescritti in Italia nel 2011
3. Descrivere le interazioni tra i 15 principi attivi più prescritti nel nostro paese e i farmaci di comune utilizzo nella pratica odontoiatrica

Punti chiave

1. Le importanti modificazioni demografiche e il costante aumento delle malattie ad andamento cronico hanno portato nel nostro paese a un progressivo incremento delle prescrizioni farmacologiche e alla sempre più frequente necessità di sommare più terapie per la gestione di un singolo paziente.
2. Le basi di farmacologia clinica, il costante aggiornamento e la raccolta di un'approfondita ed esauriente anamnesi farmacologica sono tutti

elementi che il clinico deve saper fondere per una corretta gestione del paziente odontoiatrico e per porre diagnosi di possibili reazioni avverse ai farmaci.

3. Le reazioni avverse ai farmaci possono essere distinte e classificate sulla base della loro correlazione con la dose di principio attivo dispensato e del tempo intercorso tra la somministrazione del farmaco e la comparsa della reazione avversa.
4. I meccanismi posti alla base delle molteplici reazioni avverse possono essere raggruppati in tre categorie: tossicità, allergia e idiosincrasia.
5. Gli effetti dei farmaci possono essere alterati dalla concomitante assunzione di altri principi attivi attraverso meccanismi farmacocinetici (assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed escrezione) o farmacodinamici (modificazioni della risposta a livello del sito bersaglio).
6. Numerose alterazioni dei tessuti molli e duri o delle funzioni dell'apparato stomatognatico possono essere conseguenza diretta dell'assunzione di farmaci.
7. Considerando i 15 principi attivi più utilizzati in Italia nei primi nove mesi del 2011 è possibile osservare come ciascuno di essi sia in grado di portare all'instaurarsi di reazioni avverse a livello dell'apparato stomatognatico.
8. Antinfiammatori, antibiotici e antimicotici, i farmaci di più comune utilizzo nella pratica odontoiatrica, possono causare interazioni con i principi attivi maggiormente prescritti nel nostro paese.

Modalità di partecipazione al corso

L'iscrizione dovrà avvenire tramite compilazione della scheda di adesione disponibile sul nostro portale www.OdontoConsult.it, che permetterà al provider di fornire via e-mail all'utente uno username e una password.

Per maggiori informazioni www.OdontoConsult.it

FARMACOLOGIA

Reazioni avverse e interazioni farmacologiche di interesse odontoiatrico

Dentistry adverse drug reactions and drug interactions

S. Decani^{a,*}, E. Baruzzi^a, V. Martini^a, G. Ficarra^b, G. Lodi^a

^a Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano

^b Centro di Riferimento per lo Studio delle Malattie Orali, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Firenze

Ricevuto il

6 novembre 2012

Accettato il

4 gennaio 2013

*Autore di riferimento

Sem Decani

sem.decani@hotmail.it

Riassunto

Obiettivi. Scopo di questo dossier è fornire all'odontoiatra una guida di facile consultazione sulle possibili reazioni avverse ai farmaci a livello dell'apparato stomatognatico e sulle interazioni tra i principi attivi più utilizzati in Italia e i farmaci comunemente prescritti in ambito odontoiatrico. **Materiali e metodi.** Anche dati scientifiche, prontuari farmaceutici e testi di farmacologia sono stati interrogati per reperire materiale sull'argomento. **Risultati e conclusioni.** Reazioni avverse e interazioni farmacologiche costituiscono un problema di notevole importanza per la corretta gestione del paziente, anche limitandosi al solo campo odontoiatrico. Tutti i principi attivi più frequentemente utilizzati nel nostro paese sono in grado di portare all'instaurarsi di eventi avversi di interesse odontoiatrico, oltre a interferire con antibiotici e/o farmaci antinfiammatori. Per questi motivi il professionista non può esimersi dalla raccolta di un'accurata anamnesi prima di effettuare qualsiasi prescrizione medica o in presenza di manifestazioni orali di dubbia natura.

Parole chiave:

- Reazioni avverse
- Interazioni farmacologiche
- Complicazioni orali
- Farmaci
- Effetti avversi

Abstract

Objectives. Aim of this paper is to offer to the dental practitioner an easy reference guide concerning the possible adverse drug reactions affecting the oral and maxillofacial region. In addition the authors report the most employed drugs in Italy and their potential interactions with the medications commonly prescribed by dentists i.e. antibiotics and NSAIDs. **Material and methods.** Scientific databases, formularies and pharmacological text-books have been investigated. **Results and conclusions.** Adverse drug reactions and interactions between drugs should be really considered to drive a safe and helpful management of patients, also by dental practitioners. All the most prescribed medications in Italy can cause oral adverse reactions or their effect may be modified by the concomitant use of antibiotics and NSAIDs. The clinicians must collect a complete patients' medical history before planning any pharmacological treatment and be careful in case of not well diagnosable oral conditions.

Key words:

- Adverse drug reactions
- Drug interactions
- Oral complications
- Drugs
- Adverse effects

1. Introduzione

Il miglioramento delle condizioni sociosanitarie e i progressi in campo medico hanno portato a una profonda modificazione dello stato di salute nel nostro paese e, unitamente ai ridotti tassi di natalità e di mortalità neonatale, hanno determinato importanti

cambiamenti demografici. Basti pensare che in meno di trent'anni l'età media nel nostro paese è aumentata di oltre il 17%, mentre gli over 65 hanno subito un incremento superiore al 65%, come mostrano i recenti dati dell'Istituto Nazionale di Statistica [1] (fig. 1). Parallelamente all'invecchiamento della popolazione si è registrato un progressivo incremento delle malattie ad andamento cronico,

Fig. 1

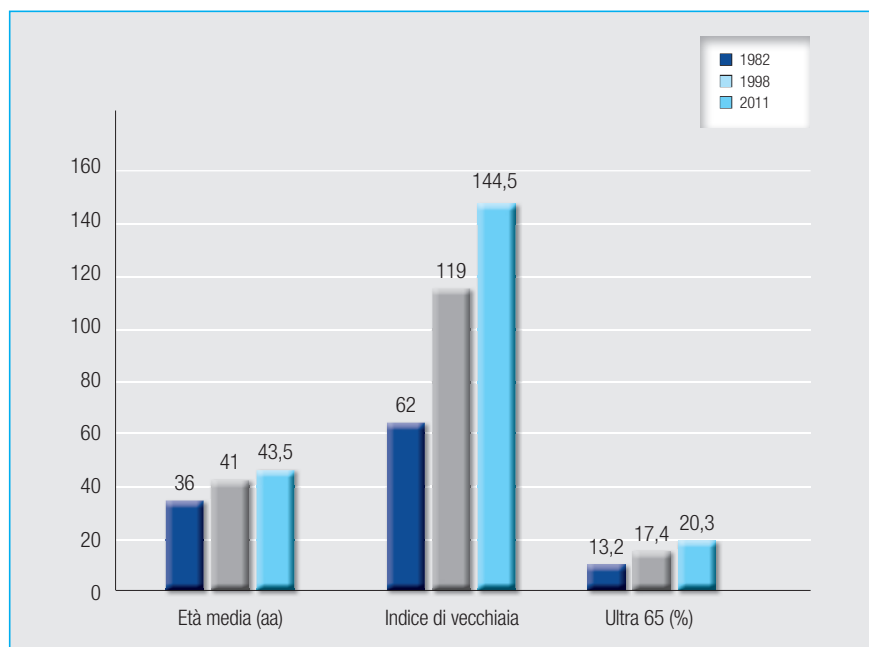


Fig. 1 Invecchiamento della popolazione in Italia (fonte: ISTAT, 2011)

spesso coesistenti nello stesso individuo (figg. 2,3). La gestione di questi malati richiede sempre più frequentemente il ricorso a terapie farmacologiche multiple, di lunga durata e non di rado prescritte da specialisti differenti. La continua introduzione sul mercato di nuove molecole, inoltre, può creare difficoltà durante la prescrizione di terapie mediche anche agli operatori più esperti, per timore di interazioni ed effetti avversi imprevisti; esemplare in proposito è il caso dell'osteonecrosi da bifosfonati [2,3].

Per questi motivi risulta essenziale, oltre alla conoscenza delle basi della farmacologia clinica, che il professionista raccolga un'accurata anamnesi e rimanga costantemente aggiornato sulle nuove terapie farmacologiche e sui possibili eventi avversi a esse collegati. Infine, è importante ricordare che non esiste trattamento medico che sia privo di reazioni avverse e/o interazioni con altri farmaci.

1.1 Le reazioni avverse ai farmaci

“Una risposta a un farmaco nociva o involontaria, che si verifica a dosi normalmente utilizzate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia o per modificare una funzione fisiologica” [4] è la definizione di reazione avversa secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità. Nonostante i farmaci siano sottoposti a rigorosi controlli prima della loro

commercializzazione, bisogna sempre ricordare che nessuna sostanza è priva di potenziali effetti nocivi. Dovendo tener conto delle innumerevoli reazioni che possono verificarsi in seguito all'assunzione di un farmaco, la suddetta definizione risulta piuttosto generica. Infatti, oltre a comprendere tutte le possibili reazioni avverse di un farmaco a dosi terapeutiche, essa dovrebbe includere gli effetti sfavorevoli da sovradosaggio, da abuso, da sospensione e l'inefficacia della terapia stessa. Infine, è importante ricordare che ogni farmaco, in aggiunta al principio attivo, contiene presunti eccipienti inattivi che non possono, in realtà, essere considerati esenti da potenziali effetti dannosi.

1.2 Classificazione

Nella prima classificazione, basata su una proposta di Rawlins e Thompson [5], le reazioni avverse associate all'uso di farmaci venivano distinte in dose-correlate e non dose-correlate, chiamate rispettivamente di tipo A e di tipo B [6] ed etichettate a fini mnemonici come “aumentate” e “bizzarre”. Successivamente furono aggiunte altre due categorie, la prima comprendente le reazioni correlate sia alla dose sia al tempo di somministrazione (tipo C) e la seconda quelle ritardate (tipo D), quest'ultima ulteriormente suddivisa in reazioni tempo-correlate e reazioni da sospensione della terapia [7].

Fig. 2

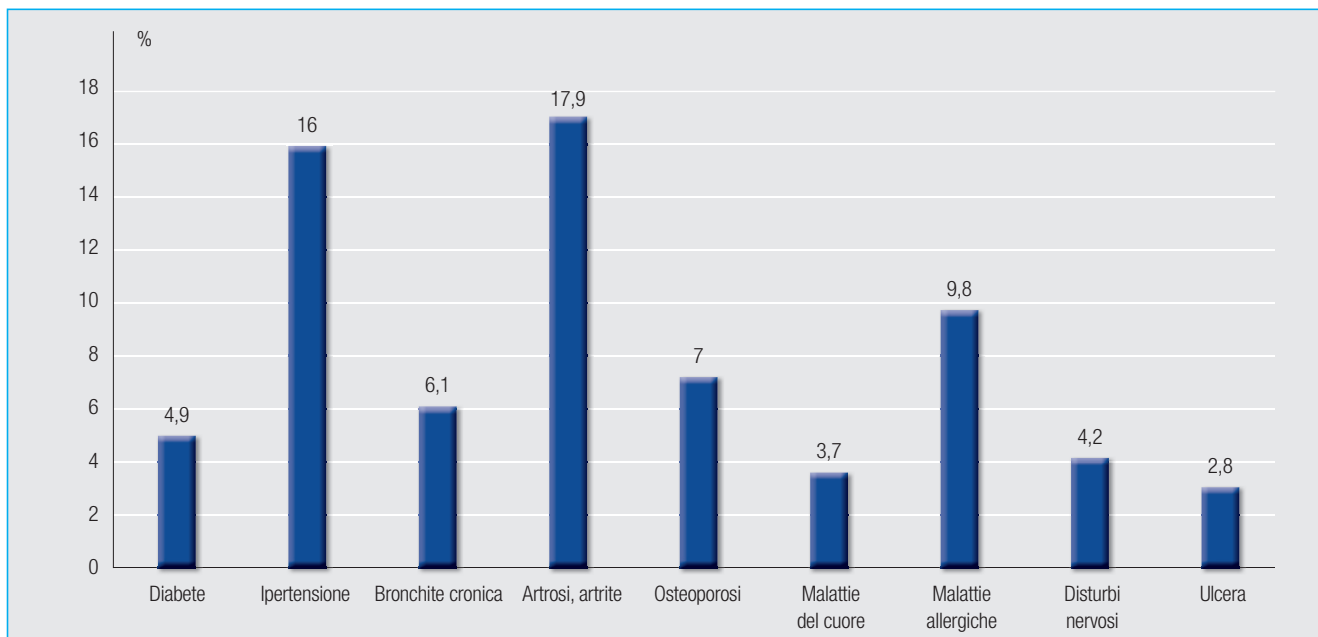


Fig. 2 Soggetti affetti da malattie croniche in Italia, dati percentuali (fonte: dati ISTAT relativi al 2010)

Fig. 3

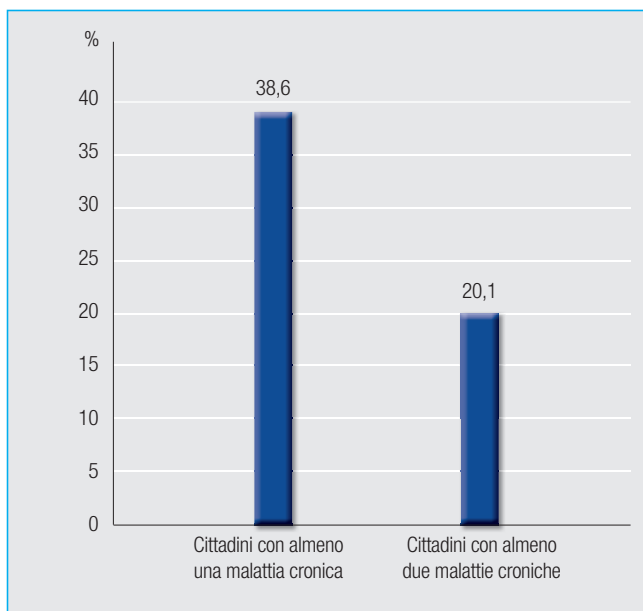


Fig. 3 Numero di malattie croniche coesistenti nello stesso soggetto, dati percentuali (fonte: dati ISTAT relativi al 2010)

Si è giunti così a una classificazione che prende in considerazione differenti aspetti: oltre alle relazioni con le dosi assunte e a quelle con il tempo di trattamento, anche gli effetti a lungo termine e le conseguenze della sospensione del farmaco [8]. Questa classificazione (tab. I) è stata aggiornata nello scorso decennio con l'aggiunta della categoria comprendente i fallimenti della terapia e attualmente comprende:

- reazioni dose-correlate;
- reazioni non dose-correlate;
- reazioni dose-correlate e tempo-correlate;
- reazioni ritardate;
- reazioni da sospensione;
- inaspettato fallimento della terapia.

1.2.1 Reazioni dose-correlate

Sono le reazioni avverse farmacologiche più frequenti, rappresentando circa l'80% del totale. Questo tipo di reazioni è legato alla dose del farmaco o a un eccesso dell'azione farmacologica principale, a dosi terapeutiche, in pazienti predisposti [8]. Sono reazioni piuttosto comuni e altrettanto prevedibili, che si manifestano con maggior frequenza nella

popolazione infantile, nei soggetti anziani e nei pazienti affetti da disfunzioni epatiche o renali. Possono essere rappresentate da tossicità da sovradosaggio del principio attivo (per esempio sovradosaggio di digitale o sindrome serotoninergica con gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina, SSRI), effetti secondari (per esempio diarrea da antibiotici ad ampio spettro), effetti collaterali (per esempio effetti anticolinergici degli antidepressivi triciclici) o interazioni metaboliche tra differenti farmaci. Il trattamento di questi episodi prevede la riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco, oltre a un'accurata valutazione della possibile assunzione concomitante di farmaci o sostanze capaci di potenziare l'azione del principio attivo somministrato.

1.2.2 Reazioni non dose-correlate

Queste reazioni vengono definite effetti farmacologici "bizzarri" in quanto non correlate né all'azione farmacologica né alla

dose di farmaco somministrato e proprio per questo risultano imprevedibili. Sono poco frequenti, ma molto gravi e possono portare alla morte del paziente. L'esempio più semplice e meglio conosciuto è costituito dalle reazioni allergiche (comuni quelle alle penicilline); molto meno noti sono invece i meccanismi che sottendono le cosiddette reazioni idiosincrasiche (per esempio l'ipertermia maligna). Il trattamento di queste reazioni prevede la sospensione del farmaco e la controindicazione assoluta a ogni suo futuro utilizzo.

1.2.3 Reazioni dose-correlate e tempo-correlate

Con questi termini si indicano le reazioni legate all'azione prolungata del farmaco. L'esempio più noto di questo tipo di reazione è l'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in seguito al trattamento cronico con farmaci steroidei. Anche in questo caso il trattamento prevede la riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco, anche per lunghi periodi di tempo.

Tabella I Classificazione delle reazioni avverse associate all'uso di farmaci

Classe di reazione avversa	Tipi di reazione	Caratteristiche	Gestione
A	Dose-dipendenti	Relativamente frequenti Correlate al meccanismo d'azione del farmaco Prevedibili Bassa mortalità	Riduzione della dose/sospensione Considerare gli effetti di terapie concomitanti
B	Non dose-dipendenti	Rare Non correlate al meccanismo d'azione del farmaco Imprevedibili Elevata mortalità	Sospendere il farmaco ed evitare il riutilizzo dello stesso in futuro
C	Dose- e tempo-dipendenti	Rare Legate al trattamento ripetuto	Riduzione della dose/sospensione (potrebbe essere necessaria la sospensione per lunghi periodi)
D	Ritardate	Rare	Generalmente non dose-dipendenti Si manifestano diverso tempo dopo l'uso del farmaco Spesso intrattabili
E	Da sospensione	Rare Si manifestano subito dopo la sospensione	Reintroduzione del farmaco seguita da sospensione graduale
F	Fallimento inaspettato della terapia	Relativamente frequenti Dose-dipendenti Spesso causate da interazioni tra farmaci	Incrementare la dose Considerare gli effetti di terapie concomitanti

1.2.4 Reazioni ritardate

Come suggerito dal loro nome, le reazioni tardive si manifestano a distanza di tempo dall'assunzione del farmaco. Sono manifestazioni fortunatamente piuttosto rare e generalmente dose-correlate. Alcuni esempi sono i farmaci teratogeni o cancerogeni e le discinesie tardive. Le reazioni avverse di questo tipo non sono trattabili.

1.2.5 Reazioni da sospensione

In questo caso le reazioni si manifestano in concomitanza con la sospensione del farmaco, come l'ischemia miocardica da sospensione dei β -bloccanti o la sindrome da sospensione di oppiacei. La gestione di tali episodi prevede l'immediata ripresa della terapia e la successiva graduale sospensione.

1.2.6 Inaspettato fallimento della terapia

Questa categoria è stata inserita solo recentemente e raccoglie i casi di mancato effetto terapeutico del trattamento farmacologico. Sono casi piuttosto comuni, la cui causa è spesso da ricercarsi nell'insufficiente dosaggio del principio attivo prescritto o nell'inibizione causata dal concomitante utilizzo di altre sostanze o farmaci. Non vengono però esclusi altri meccanismi, come nel caso, tutt'altro che infrequente, della resistenza agli antibiotici [9].

1.3 Meccanismi d'azione

I molteplici meccanismi sottesi alle differenti reazioni avverse possono essere raggruppati in tre principali categorie: effetti tossici, reazioni allergiche e idiosincrasia.

1.3.1 Effetti tossici

Gli effetti tossici dei farmaci possono essere classificati in farmacologici, patologici o genotossici (alterazioni del DNA) e la loro incidenza e gravità sono correlate, almeno oltre un certo limite, alle concentrazioni raggiunte dalle sostanze tossiche nell'organismo. Se la concentrazione tissutale delle sostanze non oltrepassa un livello critico, gli effetti sono di solito reversibili. Le manifestazioni farmacologiche scompaiono quando la concentrazione del farmaco nei tessuti diminuisce in seguito a biotrasformazione o escrezione.

1.3.2 Effetti allergici

L'allergia è una reazione avversa che necessita di un'esposizione precedente al fine di scatenarsi: occorre

infatti un primo contatto sensibilizzante che provochi la formazione di anticorpi specifici per quell'antigene o per un suo analogo strutturale. La successiva esposizione dell'organismo alla sostanza innesca una reazione antigene-anticorpo responsabile delle tipiche manifestazioni dell'allergia. I farmaci in sé non hanno caratteristiche di immunogenicità, ma possono comportarsi come apteni e, legandosi a una proteina plasmatica o tissutale (vettore), formare un vero e proprio antigene. La gravità della manifestazione allergica è dose-indipendente, cioè non correlata alla dose somministrata, mentre la frequenza di comparsa dell'allergia è spesso relativa alla via di somministrazione e a fattori soggettivi dell'individuo. Le reazioni allergiche ai farmaci possono essere ricondotte a uno dei quattro meccanismi patogenetici delle immunoreazioni [10], anche se nella maggioranza dei casi si tratta di reazioni anafilattiche (tipo I) e cellulo-mediate (tipo IV) [8].

- Reazioni di tipo I (anafiltiche): sono definite anche "di sensibilità immediata" in quanto si manifestano rapidamente dopo l'esposizione all'antigene. Sono mediate dalle immunoglobuline E (IgE) con successiva liberazione di istamina e altre molecole infiammatorie. Esempi di reazioni allergiche di tipo I sono: l'anafilassi acuta, la rinite allergica, l'orticaria e l'asma. I farmaci maggiormente responsabili sono le penicilline, i vaccini, gli ormoni peptidici (insulina, ACTH), enzimi e anestetici locali.
- Reazioni di tipo II (citotossiche): sono mediate sia dalle IgG sia dalle IgM, immunoglobuline in grado di attivare il sistema del complemento. Le cellule ematiche o i loro progenitori nel midollo osseo costituiscono i principali bersagli di tali reazioni. Dipendentemente dalla cellula in questione si avrà anemia emolitica, trombocitopenia o agranulocitosi. Solitamente, una volta rimosso l'antigene responsabile, queste reazioni si esauriscono nel tempo. Sulfamidici, cloramfenicolo, eparina, penicilline, diuretici e FANS ne sono i maggiori responsabili.
- Reazioni di tipo III (da immunocomplessi): sono mediate prevalentemente dalle IgG e il meccanismo consiste nella generazione di immunocomplessi, prodotti dall'unione del farmaco con anticorpi solubili IgG che vanno a depositarsi a livello della membrana basale dei vari organi e nell'endotelio vascolare. La manifestazione più grave, con sede cutanea, è la sindrome di Stevens-Johnson, nella quale tuttavia è riconosciuta la compartecipazione di altri fenomeni, sia citotossici sia cellulo-mediate. Le reazioni di tipo III possono

essere causate da sieri eterologhi, penicilline, sulfamidici, barbiturici, anticonvulsivanti e alcuni FANS.

- Reazioni di tipo IV (cellulo-mediate): sono mediate dai linfociti T sensibilizzati e dai macrofagi e vengono anche definite “di sensibilità ritardata”. Il contatto tra il farmaco e i linfociti T determina la risposta infiammatoria responsabile della reazione allergica. Sulfamidici, penicilline e cefalosporine sono i farmaci principalmente implicati in questi episodi.

1.3.3 Effetti idiosincrasici

L'idiosincrasia è un'anormale reattività dell'organismo ad alcune sostanze, spesso geneticamente determinata, che si configura come una risposta insolita e tossica dovuta ad alterazioni del patrimonio enzimatico dell'individuo. A differenza delle reazioni allergiche, le manifestazioni idiosincrasiche variano in base al farmaco assunto, possono insorgere dalla prima somministrazione e sono dose-dipendenti. L'estrema variabilità individuale di queste reazioni rende molto difficile la valutazione della sicurezza di un farmaco sia in fase preclinica sia nel corso della sperimentazione sull'uomo. Inoltre, la relativa rarità delle reazioni idiosincrasiche gravi e la non uniforme distribuzione all'interno della popolazione, dettata da fattori genetici o ambientali, ne rendono problematico l'accertamento epidemiologico.

2. Reazioni avverse di interesse odontostomatologico

Le reazioni avverse ai farmaci possono manifestarsi a livello di tutti i distretti corporei e spesso coinvolgono proprio l'apparato stomatognatico interessando:

- i tessuti duri: discromie dentali, osteonecrosi [11-22];
- le mucose: eritema multiforme, aumenti di volume gengivale, ulcere orali [23-25], pemfigo [26], pemfigoide delle membrane mucose [27-30], reazioni lichenoidi [31-34], discromie delle mucose orali [35,36];
- le ghiandole salivari: secchezza orale [37], scialorrea [38], dolore e tumefazione [39].

La secchezza delle fauci, per esempio, è uno degli effetti indesiderati più frequenti essendo associata a oltre 500 farmaci [40,41]; la prevalenza della disgeusia farmaco-correlata è invece molto variabile e sembrerebbe esser causata da più di 100 farmaci [42-44].

Tra i principi attivi maggiormente prescritti nel nostro paese si contano diverse categorie di antipertensivi; fra questi, i calcioantagonisti (amlodipina) possono provocare aumenti di volume gengivale con conseguenti difficoltà nel mantenere una corretta igiene orale [45-49], mentre gli ACE-inibitori (ramipril, enalapril) e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (valsartan) possono essere responsabili di più gravi, seppur meno frequenti, complicanze quali l'angioedema [50-53]. Diversi farmaci di comune impiego, quali i FANS e gli antibiotici, sono coinvolti in reazioni allergiche spesso di interesse stomatognatico quali l'eritema multiforme [54-57].

Infine, le reazioni avverse a livello del cavo orale possono manifestarsi anche come infezioni orali, quali la comune candidosi, favorite o indotte da farmaci immunosoppressori per uso locale e sistemico [58-60].

3. Interazioni farmacologiche

Sempre più frequentemente nel trattamento di una singola patologia si ricorre a combinazioni di farmaci per ottenere una migliore efficacia o ridurre gli effetti indesiderati dei singoli medicinali; d'altro canto l'invecchiamento e la sempre maggiore medicalizzazione della popolazione portano l'odontoiatra a contatto con soggetti affetti da più patologie e conseguentemente in terapia con più farmaci. Gli effetti di un farmaco possono essere alterati dalla concomitante assunzione di altre medicine risultando in un potenziamento, o all'opposto, in una soppressione degli effetti terapeutici come pure nella comparsa di effetti indesiderati o addirittura tossici. Uno studio condotto nel 2002 [61] ha rilevato che circa il 50% delle potenziali interazioni tra farmaci può portare a reazioni avverse in soggetti anziani in multiterapia e la restante metà a una riduzione degli effetti terapeutici. Va comunque sottolineato come l'incidenza delle effettive interazioni tra farmaci causa di possibili reazioni avverse sia sostanzialmente minore di quelle potenziali: tra i fattori di rischio vi sono l'età, le multiterapie e i polimorfismi genetici [62].

Le interazioni tra farmaci si possono sviluppare tramite due meccanismi:

- nelle interazioni farmacocinetiche vengono alterati i processi di assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed eliminazione del farmaco stesso (per esempio, variazione delle quantità di farmaco legato alle proteine plasmatiche o metabolizzato);

- le interazioni farmacodinamiche comportano modificazioni della risposta a livello del sito bersaglio del farmaco (per esempio, competizione per lo stesso recettore).

I farmaci in cui la differenza fra dose efficace e dose tossica è molto piccola (basso indice terapeutico) richiedono una maggiore attenzione nella valutazione delle interazioni in quanto più facilmente si possono rendere responsabili di reazioni avverse per variazioni della loro concentrazione (per esempio warfarin, FANS e corticosteroidi) [63,64].

Anche i farmaci prescritti abitualmente dall'odontoiatria, quali antinfiammatori e antibiotici, possono interferire con numerosi altri farmaci alterandone gli effetti [65-68].

4. I 15 principi attivi più utilizzati in Italia nel 2011

La conoscenza delle possibili reazioni avverse e delle interazioni tra le diverse classi farmacologiche risulta indispensabile per la corretta gestione del paziente, in odontoiatria come in qualsiasi altro campo clinico della medicina.

Tabella II I 15 principi attivi più utilizzati in Italia nei primi nove mesi del 2011

Principio attivo	Tasso di utilizzo*
Ramipril	54,4
Acido acetilsalicilico	43,4
Amlodipina	27,6
Furosemide	22,3
Lansoprazolo	21,2
Atorvastatina	20,0
Levotiroxina sodica	18,6
Metformina	17,6
Omeprazolo	17,5
Rosuvastatina	15,3
Enalapril	14,4
Simvastatina	14,2
Nitroglicerina	13,6
Pantoprazolo	13,3
Valsartan	13,1

* Defined Daily Dose/1.000 abitanti/die.

Defined Daily Dose: dose media di un farmaco assunta giornalmente per la sua indicazione principale nell'adulto, determinata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Con l'intento di fornire all'odontoiatra una guida di semplice consultazione alle reazioni avverse farmacologiche, sono stati estratti dal rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali [69] i 15 principi attivi più utilizzati in Italia nei primi nove mesi del 2011. Questi ultimi sono riportati nella tabella II in ordine decrescente di Defined Daily Dose/1.000 abitanti/die, che corrisponde alla dose media convenzionale/1.000 abitanti/die [69].

Per ogni singolo principio attivo è stata condotta, sul database americano NCBI (National Center for Biotechnology Information), una ricerca per parole chiave (MeSH/Medical Subject Headings) selezionando le quattro subheading inerenti al tema della presente monografia (adverse effects, contraindications, poisoning, toxicity). I risultati così ottenuti sono stati incrociati (AND) con le referenze provenienti da riviste odontoiatriche (Dental journals) senza specificare limiti temporali (Publication dates). Con la selezione finale, effettuata leggendo gli abstract degli articoli ottenuti dalla precedente ricerca, sono stati identificati gli articoli considerati d'interesse per la stesura del dossier.

Altro materiale utile alla preparazione del presente dossier è stato reperito dal volume Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics [70], dal prontuario farmaceutico edito dal Ministero della Salute [71] e dall'archivio bibliografico dell'Unità di Medicina e Patologia Orale del Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche dell'Università degli Studi di Milano.

Tutte le informazioni raccolte sulle reazioni avverse a livello odontostomatologico e sulle interazioni con i principali farmaci a uso odontoiatrico sono sintetizzate nella tabella III, con informazioni aggiuntive inerenti alle categorie di appartenenza dei 15 principi attivi [69].

5. Conclusioni

Pur limitandosi al solo ambito odontoiatrico, numerose sono le possibili reazioni avverse e interazioni farmacologiche da tenere in considerazione per il corretto trattamento del paziente.

Nella tabella III sono riportati i 15 farmaci più utilizzati in Italia nel 2011 e, com'è possibile notare, ognuno di essi è in grado di determinare l'instaurarsi di effetti avversi a livello dell'apparato stomatognatico. Alcuni esempi sono rappresentati da xerostomia e disgeusia: la prima può essere causata da 9 dei

Tabella III Reazioni avverse e interazioni farmacologiche di interesse odontoiatrico dei 15 principi attivi maggiormente impiegati in Italia nei primi nove mesi del 2011			
Principio attivo	Categoria	Reazioni avverse di interesse odontoiatrico	Interazioni con antibiotici (AB), antinfiammatori non steroidei (FANS) e altri farmaci di utilizzo odontoiatrico
Ramipril	Antipertensivo ACE-inibitore	Angioedema, discromie dentali, disgeusia, eritema multiforme, pemfigo, scialorrea, xerostomia	FANS: antagonismo dell'effetto ipotensivo e aumento del rischio d'insufficienza renale; con ketorolac e forse altri FANS, ipercaliemia
Acido acetilsalicilico	FANS	Angioedema, emorragia gengivale, eritema multiforme, erosioni e ulcerazioni	FANS: l'uso concomitante di altri FANS aumenta il rischio di effetti collaterali; l'ibuprofene può ridurre l'effetto antiaggregante dell'acido acetilsalicilico. La contemporanea somministrazione di steroidi aumenta il rischio di ulcere ed emorragie
Amlodipina	Antipertensivo calcioantagonista	Aumento del volume gengivale, eritema multiforme, xerostomia, disgeusia, angioedema	FANS e corticosteroidi: antagonismo dell'effetto ipotensivo
Furosemide	Diuretico dell'ansa	Pemfigoide, xerostomia, angioedema, eritema multiforme, lesioni lichenoidi	AB: la furosemide aumenta il rischio di ototossicità di aminoglicosidi, polimixine e vancomicina. I corticosteroidi aumentano il rischio di ipocaliemia
Lansoprazolo	Antiulcera inibitore di pompa protonica	Angioedema, xerostomia, eritema multiforme, disgeusia	AB: quando somministrato con claritromicina aumenta la concentrazione plasmatica di entrambi i farmaci
Atorvastatina	Ipolipemizzante Statina	Angioedema, parestesie, disgeusia, eritema multiforme	AB: eritromicina e claritromicina aumentano il rischio di miosite associato all'uso delle statine. Lo stesso effetto indesiderato può manifestarsi con l'utilizzo di alcuni composti antimicotici imidazolici e triazolici
Levotiroxina sodica	Ormone tiroideo	Dolore alle ghiandole salivari, tumefazione, xerostomia	AB: la rifampicina aumenta il metabolismo della levotiroxina
Metformina	Ipoglicemizzante orale	Disgeusia (sapore metallico)	Cortisonici: riducono l'effetto ipoglicemizzante
Omeprazolo	Antiulcera inibitore di pompa protonica	Angioedema, xerostomia, eritema multiforme, disgeusia	AB: quando l'omeprazolo è somministrato con la claritromicina aumenta la concentrazione plasmatica di entrambi i farmaci. Può ridurre l'assorbimento di antimicotici quali itraconazolo e ketoconazolo
Rosuvastatina	Ipolipemizzante Statina	Angioedema, parestesie	AB: l'eritromicina riduce le concentrazioni plasmatiche della rosuvastatina
Enalapril	Antipertensivo ACE-inibitore	Angioedema, disgeusia, eritema multiforme, pemfigo, xerostomia, lesioni lichenoidi	FANS: antagonismo dell'effetto ipotensivo e aumento del rischio d'insufficienza renale; con ketorolac e forse altri FANS, ipercaliemia

Tabella III (continua)

Principio attivo	Categoria	Reazioni avverse di interesse odontoiatrico	Interazioni con antibiotici (AB), antinfiammatori non steroidei (FANS) e altri farmaci di utilizzo odontoiatrico
Simvastatina	Ipolipemizzante Statina	Angioedema, parestesie	AB: eritromicina e claritromicina aumentano il rischio di miosite associato all'uso delle statine. Lo stesso effetto indesiderato può manifestarsi con l'utilizzo di alcuni composti antimicotici imidazolici e triazolici
Nitroglicerina	Vasodilatatore Nitrati	Bruciore sublinguale, xerostomia	FANS e corticosteroidi: antagonismo dell'effetto ipotensivo
Pantoprazolo	Antiulcera inibitore di pompa protonica	Angioedema, xerostomia, eritema multiforme, disgeusia	Antimicotici: può ridurre l'assorbimento di itraconazolo e ketoconazolo
Valsartan	Antipertensivo Antagonista dell'angiotensina II	Disgeusia, angioedema, pemfigoide	FANS: antagonismo dell'effetto ipotensivo e aumento del rischio d'insufficienza renale; aumento del rischio di ipercaliemia con ketorolac Corticosteroidi: antagonismo dell'effetto ipotensivo

15 principi attivi più prescritti nel nostro paese, la seconda da 6. Parallelamente a questi ultimi effetti indesiderati, che possono essere considerati di lieve entità, è possibile il manifestarsi di disturbi gravi, quali angioedema ed eritema multiforme, potenzialmente scatenati da più della metà dei farmaci maggiormente prescritti nel nostro paese.

Un'attenzione particolare deve essere osservata anche nella prescrizione di farmaci utilizzati di routine nella pratica odontoiatrica e spesso considerati "innocui", come antimicrobici e antidolorifici, al fine di prevenire eventuali interazioni con altri farmaci e conseguenti effetti nocivi sullo stato di salute generale. La prescrizione di antibiotici può, per esempio, interferire con l'azione dei contraccettivi orali riducendo l'efficacia di questi ultimi. Inoltre, episodi di grave ipoglicemia possono insorgere in caso di concomitante assunzione di sulfamidici e ipoglicemizzanti orali, mentre la contemporanea somministrazione di statine, eritromicina o statine ed antimicotici (sia imidazolici sia triazolici) può esitare in invalidanti quadri di miosite.

Come precedentemente sottolineato, l'invecchiamento e la crescente medicalizzazione fanno sì che sempre più pazienti vengano trattati con terapie multiple; a questo potrebbe imputarsi l'aumentato utilizzo di sostanze antiulcera come

protezione gastrica. Inoltre, analizzando i grafici e le tabelle basate sui dati ISTAT, è possibile verificare una concordanza tra i valori relativi alla distribuzione delle malattie croniche e la prescrizione di farmaci nel nostro paese, come avviene per i farmaci antipertensivi e l'ipertensione arteriosa, che rappresentano rispettivamente le sostanze maggiormente prescritte e la patologia cronica più largamente diffusa.

I dati di utilizzo dei principi attivi sono fortemente variabili nel tempo, poiché su di essi influiscono diversi fattori, tra cui lo stato di salute e di malattia della popolazione, ma anche motivazioni di carattere economico. È frequente infatti osservare un aumento nel numero delle prescrizioni mediche per un dato principio attivo alla scadenza del brevetto, come risulta evidente per il valsartan che è divenuto solo recentemente uno dei 15 principi attivi più utilizzati in Italia proprio a seguito della scadenza del suo brevetto.

Se a tutto questo si aggiungono la costante pressione da parte delle case farmaceutiche per l'introduzione sul mercato di nuove molecole e la sempre più diffusa pratica dell'automedicazione da parte dei pazienti, appare evidente come la raccolta di un'attenta e approfondita anamnesi farmacologica diventi una necessità irrinunciabile per l'odontoiatra, sia in occasione di una prescrizione medica, al fine di prevedere e quindi prevenire

eventuali interazioni farmacologiche, sia in presenza di lesioni orali di natura non definita, per riconoscere, diagnosticare e trattare possibili manifestazioni orali di effetti avversi in atto.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Finanziamenti allo studio

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti istituzionali per il presente studio.

Bibliografia

- www.istat.it (31 maggio 2012).
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1567-75.
- International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1972;498:1-25.
- Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003;327(7425):1222-5.
- Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6268):974-6.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356(9237):1255-9.
- Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Rullo R, Festa V, et al. Oral manifestations of adverse drug reactions: guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(6):681-91.
- Lo Russo L, Guida L, Di Masi M, Buccelli C, Giannatempo G, Di Fede O, et al. Adverse drug reactions in the oral cavity. *Curr Pharm Des* 2012;18(34):5481-96.
- Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998;316(7143):1511-4.
- Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(10):1238-9.
- Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2(1):7-14.
- Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007;86(11):1013-21.
- Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C, et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol* 2008;9(12):1166-72.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):2-12.
- Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, et al; Bisphosphonate Osteonecrosis Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer* 2010;18(8):1099-106.
- Shim K, MacKenzie MJ, Winquist E. Chemotherapy-associated osteonecrosis in cancer patients with solid tumours: a systematic review. *Drug Saf* 2008;31(5):359-71.
- Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(1):107-10.
- Lewiecki EM, Bilezikian JP. Denosumab for the treatment of osteoporosis and cancer-related conditions. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(1):123-33.
- Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 2009;76(3):209-11.
- Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(1):181-8.
- Agrillo A, Nastro Siniscalchi E, Facchini A, Filiaci F, Ungari C. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: two case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(7):952-7.
- Cohen DM, Bhattacharyya I, Lydiatt WM. Recalcitrant oral ulcers caused by calcium channel blockers: diagnosis and treatment considerations. *J Am Dent Assoc* 1999;130(11):1611-8.
- Scully C, Azul AM, Crighton A, Felix D, Field A, Porter SR. Nicorandil can induce severe oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(2):189-93.
- Kharazmi M, Sjöqvist K, Warfvinge G. Oral ulcers, a little known adverse effect of alendronate: review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(4):830-6.
- Scully C, Mignogna M. Oral mucosal disease: pemphigus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(4):272-7.
- Davis CC, Squier CA, Lilly GE. Irritant contact stomatitis: a review of the condition. *J Periodontol* 1998;69(6):620-31.
- Sarrami N, Pemberton MN, Thornhill MH, Theaker ED. Adverse reactions associated with the use of eugenol in dentistry. *Br Dent J* 2002;193(5):257-9.
- Vucicevic-Boras V, Savage N, Mohamad-Zaini Z. Oral aphthous-like ulceration due to tiotropium bromide. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(3):E209-10.
- Scully C, Lo Muzio L. Oral mucosal diseases: mucous membrane pemphigoid. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(5):358-66.
- Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007;49(2):89-106.
- Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(1):15-21.
- van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(7):E310-4.
- Lodi G, Varoni E, Salis A, Franchini R. Lichen planus orale e lesioni lichenoidi. Una guida per l'odontoiatra. *Dental Cadmos* 2011;79(10):675-93.
- Lenane P, Powell FC. Oral pigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14(6):448-65.
- Meleti M, Vescovi P, Mooi WJ, van der Waal I. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(5):606-16.
- Decani S, Baruzzi E, Marziali I, Tarozzi M. Xerostomia: dall'eziologia al trattamento. *Dental Cadmos* 2012;80(10):568-94.
- Syed Sherif RJ, Au K, Cahill C, Duggan L, He Y, Udu V, et al. Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation. *Schizophr Bull* 2008;34(4):611-2.
- Gilson Da Silva RM. Captopril-induced bilateral parotid and submandibular sialadenitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(6):449-53.
- Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003;9(4):165-76.
- Visvanathan V, Nix P. Managing the patient presenting with xerostomia: a review. *Int J Clin Pract* 2010;64(3):404-7.
- Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy* 1997;17(3):482-96.
- Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-induced taste disorders. *Drug Saf* 2008;31(3):199-215.
- Naik BS, Shetty N, Maben EV. Drug-induced taste disorders. *Eur J Intern Med* 2010;21(3):240-3.
- Ciancio SG. Medications' impact on oral health. *J Am Dent Assoc* 2004;135(10):1440-8.
- Kataoka M, Kido J, Shinohara Y, Nagata T. Drug-induced gingival overgrowth—A

- review. *Biol Pharm Bull* 2005;28(10):1817-21.
47. Lafzi A, Farahani RM, Shoja MA. Amlodipine-induced gingival hyperplasia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11(6):E480-2.
 48. Sucu M, Yuce M, Davutoglu V. Amlodipine-induced massive gingival hypertrophy. *Can Fam Physician* 2011;57(4):436-7.
 49. Comacchio AL, Burneo JG, Aragon CE. The effects of antiepileptic drugs on oral health. *J Can Dent Assoc* 2011;77:b140.
 50. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001;24(8):599-606.
 51. Bas M, Hoffmann TK, Kojda G. Evaluation and management of angioedema of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14(3):170-5.
 52. Morcavallo PS, Leonida A, Rossi G, Mingardi M, Martini M, Monguzzi R, et al. Hereditary angioedema in oral surgery: overview of the clinical picture and report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(9):2307-11.
 53. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(5):333-47.
 54. Farthing P, Bagan JV, Scully C. Mucosal disease series. Number IV. Erythema multiforme. *Oral Dis* 2005;11(5):261-7.
 55. Scully C, Bagan J. Oral mucosal diseases: erythema multiforme. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(2):90-5.
 56. Sanchis JM, Bagán JV, Gavaldá C, Murillo J, Diaz JM. Erythema multiforme: diagnosis, clinical manifestations and treatment in a retrospective study of 22 patients. *J Oral Pathol Med* 2010;39(10):747-52.
 57. Wetter DA, Davis MD. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(1):45-53.
 58. Wingard JR. Oral complications of cancer therapies. Infectious and noninfectious systemic consequences. *NCI Monogr* 1990;(9):21-6.
 59. Piperi E, Omlie J, Koutlas IG, Pambuccian S. Oral hairy leukoplakia in HIV-negative patients: report of 10 cases. *Int J Surg Pathol* 2010;18(3):177-83.
 60. Rushing EC, Hoschar AP, McDonnell JK, Billings SD. Iatrogenic oral hairy leukoplakia: report of two cases. *J Cutan Pathol* 2011;38(3):275-9.
 61. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB; Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002;36(11):1675-81.
 62. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(1):83-94.
 63. Becker DE. Adverse drug interactions. *Anesth Prog* 2011;58(1):31-41.
 64. Decani S, Federighi V, Baruzzi E, Sardella A, Lodi G. Iatrogenic Cushing's syndrome and topical steroid therapy: case series and review of the literature. *J Dermatolog Treat* 2012 Dec 5. [Epub ahead of print]
 65. Becker DE. Cardiovascular drugs: implications for dental practice part 1—Cardiotonics, diuretics, and vasodilators. *Anesth Prog* 2007;54(4):178-85.
 66. Becker DE. Cardiovascular drugs: implications for dental practice. Part 2—Antihyperlipidemics and antithrombotics. *Anesth Prog* 2008;55(2):49-55.
 67. Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL. Pharmacological interactions of anti-inflammatory-analgesics in odontology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(2):E81-9.
 68. Salort-Llorca C, Minguez Serra MP, Silvestre Donat FJ. Interactions between ibuprofen and antihypertensive drugs: incidence and clinical relevance in dental practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(11):E717-21.
 69. Gruppo di Lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011. Roma: Il Pensiero Scientifico, 2012.
 70. Brunton LL, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th Ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
 71. Agenzia Italiana del Farmaco. Guida all'uso dei farmaci. V Ed. 2008.