



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

Campus Universitario di Savona

TESI

ASSOCIAZIONE FRA CONDIZIONE CLINICA E FARMACOLOGIA.
EVIDENZE DEGLI EFFETTI AVVERSI DEI FARMACI:
RED FLAG DA TENERE IN CONSIDERAZIONE
NELLA PRATICA CLINICA DEL FISIOTERAPISTA

Candidata:

Dott.ssa Erica Ferrarini

Relatore:

Dott. Mag.le Filippo Maselli

A.A. 2012-2013

INDICE

ABSTRACT	2
INTRODUZIONE	3
MATERIALI E METODI	4
RISULTATI	5
Flowchart di selezione degli articoli	
Tabella sinottica degli articoli selezionati e non	
DISCUSSIONE	27
Farmaci e loro effetti avversi sul sistema muscoloscheletrico	
∞ Antibiotici chinolonici di prima generazione e fluorochinoloni	
∞ Altri farmaci antibiotici	
Minociclina	
Farmaci antitubercolari	
Citochine	
Vaccini	
∞ Diuretici	
∞ Lassativi	
∞ Immunosoppressori e antireumatici	
Ciclosporina e tacrolimus	
Azatioprina	
Penicellamina	
Clochina e idrossiclorochina (farmaci antimalarici)	
Colchicina	
∞ Corticosteroidi	
∞ Farmaci chemioterapici	
Farmaci usati in tumori ormono-dipendenti	
Altri chemioterapici	
∞ Inibitori della trascrittasi inversa	
∞ Farmaci agenti sul SNC	
Antipsicotici	
Antidepressivi	
Antiepilettici	
∞ Farmaci tiroidei	
∞ Statine e fibrati	
∞ Altri farmaci ipolipemizzanti	
Ezetimibe	
Colestiramina	
∞ Tiazolinedioni	
∞ Antiaritmici	
∞ Antipertensivi	
∞ Anticoagulanti	
Eparina	
Antagonisti Vitamina K	
∞ Farmaci anti-infiammatori non steroidei	
∞ Bifosfonati	
Checklist dei farmaci citati nella letteratura esaminata	44
CONCLUSIONI	48
BIBLIOGRAFIA	49

ABSTRACT

OBIETTIVO. Scopo di questo studio è stato quello di inquadrare le possibili condizioni cliniche che simulano un disturbo muscoloscheletrico ma che in realtà sottendono una Red Flag da farmaci e stilare una checklist che vada ad approfondire le principali categorie farmacologiche, attraverso una revisione della letteratura.

MATERIALI E METODI. La ricerca in letteratura è stata effettuata sui database PubMed e PEDro, attraverso l'utilizzo di MeSH Terms. Le parole chiave utilizzate sono state: *Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Back Pain, Musculoskeletal Diseases, Pharmaceutical Preparations, adverse effects, drug effects*. Si è cercato tra gli articoli disponibili dal 2004 fino ad oggi. Non sono stati posti limiti relativi alla tipologia dello studio, in modo tale da reperire il maggior numero di articoli utili. Sono stati selezionati articoli che riguardassero disturbi muscolo-scheletrici dati da farmaci, come loro reazione avversa, in lingua inglese o italiana, relativi ad una popolazione adulta e dei quali era reperibile la versione full text. Sono stati esclusi articoli inerenti condizioni non muscolo-scheletriche o relativi alle sole manifestazioni cutanee in reazione all'uso di farmaci, articoli in lingua diversa dall'inglese o dall'italiano e dei quali non era ottenibile la versione full text.

Una prima scrematura degli articoli è stata eseguita attraverso la sola lettura del titolo, una seconda con la lettura dell'abstract e una terza con la lettura degli articoli per intero.

Gli articoli utili allo scopo di questa tesi la cui versione si limitava però all'abstract sono stati comunque registrati per essere in seguito sottoposti ad una seconda ricerca, specifica per articolo, nel motore di ricerca "Google Scholar" o, se possibile, contattando direttamente l'autore tramite posta elettronica.

RISULTATI. I disordini muscoloscheletrici indotti da farmaci rappresentano un ampio spettro di condizioni cliniche, che vanno da anomalie biologiche asintomatiche, a reali discomfort, fino a disturbi severi. Sia la presentazione clinica che la gravità di queste condizioni può variare da un soggetto ad un altro a parità di farmaco, in base alla dose assunta, alla durata della terapia, allo stato patofisiologico del paziente e/o sulla base di fattori genetici e ambientali.

Tutti gli agenti farmacologici possiedono potenziale sia terapeutico che tossico, ma spesso ad aumentare la probabilità che un effetto avverso si verifichi è l'interazione tra più farmaci.

Gli effetti avversi fisici dei farmaci sono la ragione primaria della non aderenza e della sospensione farmacologica del paziente, che portano ad un aumento dei costi di assistenza e peggiori risultati a lungo termine.

CONCLUSIONI. In visione dell'ampio spettro di disordini muscoloscheletrici correlati all'uso di farmaci e della vasta gamma di farmaci incriminati, ciascun sintomo o insieme di sintomi (talvolta costituenti sindromi) e dovrebbero essere guardati come possibilmente legati ad un trattamento farmacologico.

Importante per il fisioterapista è revisionare la storia medica del paziente per avere informazioni rilevanti circa i farmaci assunti e per determinare se c'è una correlazione temporale tra i regimi terapeutici e l'insorgenza dei sintomi.

Gli eventi avversi riportati in letteratura sono spesso limitati ad assunzioni monoterapiche, non tenendo conto della vasta varietà di interazioni farmacologiche che spesso sussistono nella pratica clinica. Importante quindi rimanere allerta quando ci troviamo di fronte a soggetti che assumono politerapie, soprattutto se di età avanzata.

INTRODUZIONE

I disturbi muscoloscheletrici indotti da farmaci rappresentano un ampio spettro clinico, da anomalie biologiche asintomatiche fino a disturbi severi, a volte minacciosi per la vita. Sia la presentazione clinica che la gravità di questi disturbi può variare da paziente a paziente a parità di farmaco, in base alla dose assunta, alla durata della terapia, allo stato patofisiologico del paziente e/o sulla base di fattori genetici e ambientali [1].

Tutti gli agenti farmacologici possiedono potenziale sia terapeutico che tossico, ma spesso ad aumentare la probabilità che un effetto avverso si verifichi è l'interazione tra più farmaci.

In letteratura sovente viene indicato di considerare i farmaci come possibili Red Flag, lasciando però spazio solo a speculazioni teoriche sulla possibile loro tipologia o meccanismo d'azione. Il fisioterapista, nella sua pratica clinica, può trovarsi di fronte ad un disturbo muscoloscheletrico simulato da una condizione iatrogena¹; il numero dei pazienti che afferiscono all'attenzione del fisioterapista con un disturbo indotto da farmaci è in crescita, per l'aumentato utilizzo di medicinali, a causa anche del facile reperimento dei farmaci da banco per l'auto somministrazione. Per questo motivo è importante includere nella raccolta anamnestica la storia farmacologica del paziente ed identificare i farmaci con il maggior rischio di effetti avversi.

Gli effetti negativi dei farmaci possono essere classificati come tossicità diretta o indiretta (secondaria). La diretta tossicità sul sistema muscoloscheletrico si riferisce al danno dell'integrità strutturale o funzionale di muscoli, tendini, cartilagine ed osso. La tossicità indiretta si esplica attraverso alterazioni elettrolitiche, danni nervosi, deplezioni vitaminiche o risposte allergiche o immunologiche.

Lo scopo di questo lavoro è inquadrare le possibili condizioni cliniche che simulano un disturbo muscoloscheletrico ma che in realtà sottendono una Red Flag da farmaci e stilare una checklist che vada ad approfondire le principali categorie farmacologiche, attraverso una revisione della letteratura.

¹ Vocabolario Treccani: "...che è attribuibile in via diretta o in via più o meno mediata. Rientrano tra le manifestazioni i fenomeni di intolleranza ai farmaci, le conseguenze di interventi chirurgici, e tutte le manifestazioni morbose che si possono verificare in terapie ad alto rischio, come quelle basate sull'uso di radiazioni ionizzanti.."

MATERIALI E METODI

La ricerca in letteratura è stata effettuata sui database PubMed e PEDro, attraverso l'utilizzo di MeSH Terms. Si è cercato tra gli articoli disponibili dal 2004 fino ad oggi. Non sono stati posti limiti relativi alla tipologia dello studio, in modo tale da reperire il maggior numero di articoli utili.

Le stringhe adoperate per la ricerca sono le seguenti:

1. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions AND (Back Pain OR Musculoskeletal Diseases);
2. Musculoskeletal Diseases (subheadings: etiology) AND Pharmaceutical Preparations (subheadings: adverse effects, drug effects);
3. Pharmaceutical Preparations (subheadings: adverse effects) AND Back Pain.

La selezione finale degli articoli è stata eseguita facendo riferimento ai seguenti criteri.

Criteri di inclusione

Sono stati selezionati articoli che riguardassero disturbi muscolo-scheletrici dati da farmaci, come loro reazione avversa, in lingua inglese o italiana, relativi ad una popolazione adulta e dei quali era reperibile la versione full text.

Criteri di esclusione

Sono stati esclusi articoli inerenti condizioni non muscolo-scheletriche o relativi alle sole manifestazioni cutanee in reazione all'uso di farmaci, articoli in lingua diversa dall'inglese o dall'italiano e dei quali non era ottenibile la versione full text.

La ricerca del formato "full text" degli studi scelti è avvenuta direttamente sulle riviste scientifiche di pubblicazione per mezzo del loro formato elettronico disponibile tramite la biblioteca dell'Università Degli Studi di Genova, in alternativa per alcuni articoli, utilizzando il motore di ricerca Google Scholar o contattando direttamente l'autore dell'articolo tramite posta elettronica.

Per redigere la checklist dei farmaci citati dalla letteratura esaminata, ci si è avvalsi di un prontuario farmacologico, dove poter reperire i nomi commerciali dei farmaci passati in rassegna.

¹ Prontuario commentato – Farmaci di classe A-C e H soggetti a prescrizione medica. Edito da *Dialogo sui farmaci srl*, iscritto al Roc n.8015 del 06/11/2002. Distributore autorizzato Evidentia Medica srl.

RISULTATI

La ricerca effettuata inizialmente ha prodotto 1099 articoli. I titoli e gli abstract sono stati analizzati per identificare quelli di interesse per la trattazione. Da questa analisi è derivata l'esclusione di 818 articoli. Successivamente sono stati considerati solamente i lavori in lingua inglese o italiana, con l'esclusione di 152 articoli. Degli articoli rimasti sono stati presi in considerazione solamente quelli disponibili in formato full text (n. = 55).

Attraverso un processo di analisi accurata dei full text sono stati esclusi 23 articoli, poiché non soddisfacevano la maggior parte dei criteri di inclusione. Di conseguenza gli articoli effettivamente utilizzati per la revisione sono 32.

Il motore di ricerca Pedro non ha prodotto nessun materiale inerente al nostro studio.

Flowchart di selezione

Al fine di agevolare la lettura dei passaggi appena descritti è stato sviluppato un diagramma di flusso che potete vedere qui di seguito (Figura1).

Figura 1 – Flow chart: procedimento di selezione degli articoli

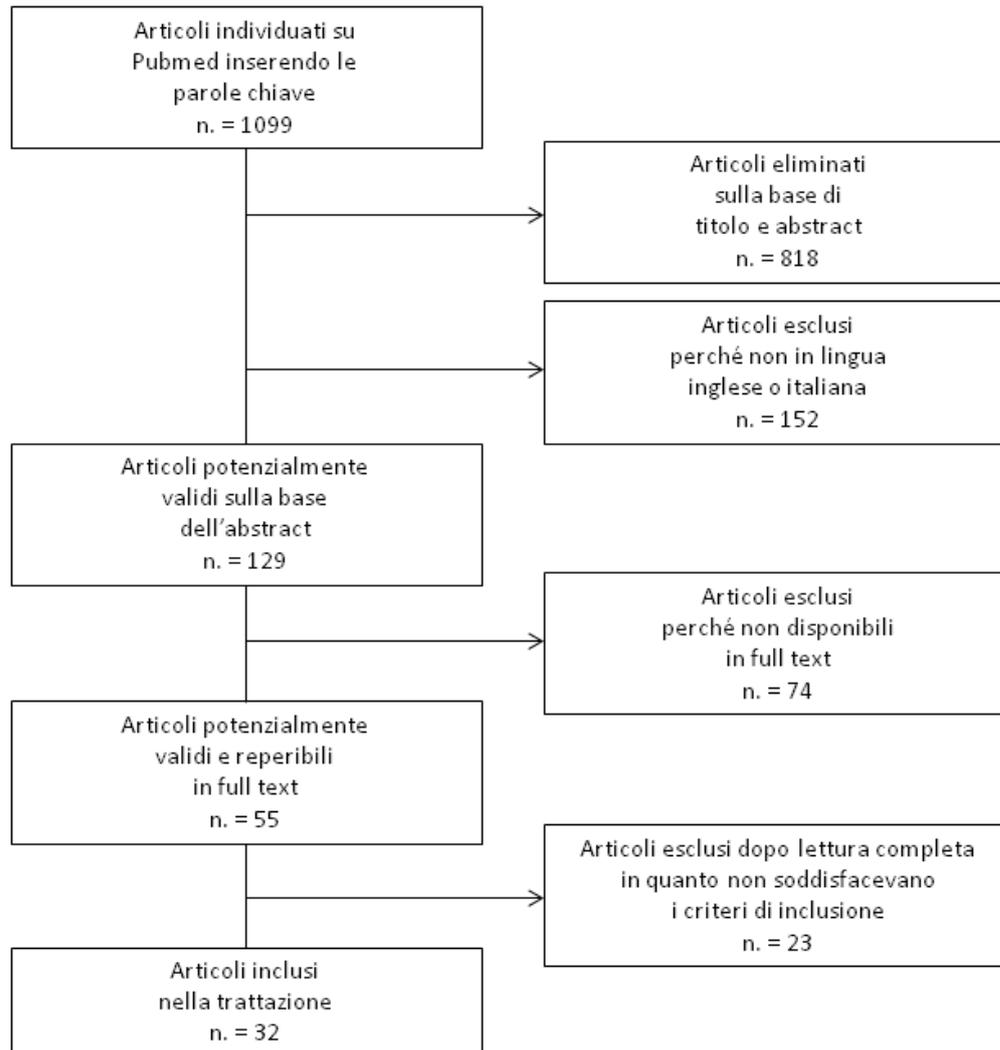


Tabella sinottica degli articoli selezionati e non

Tabella1 - Qui di seguito vengono presentati gli articoli esclusi in seguito alla lettura del full text e le rispettive motivazioni dell'esclusione.

RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO E TIPO DI STUDIO	MOTIVO DI ESCLUSIONE
Okazaki S., Nagoya S., Yamamoto M., Tateda K., Takahashi H., Yamashita T., Matsumoto H. High risk of osteonecrosis of the femoral head in autoimmune disease patients showing no immediate increase in hepatic enzyme under steroid therapy Rheumatol Int. 2013; 33: 51-55 Studio retrospettivo (caso controllo)	Articolo escluso poiché tratta un argomento specifico e non strettamente collegato all'argomento di questa tesi.
Martin M., Bell R., Bourgeois H. et al. (<i>non specificati</i>) Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase II trial of Denosumab versus Zoledronic Acid Clin Cancer Res. 2012; 18: 4841-4849 Studio randomizzato a doppio cieco	L'articolo tratta di farmaci atti a prevenire gli effetti avversi muscoloscheletrici di farmaci chemioterapici.
Petitpain N., Cosserat F., Goffinet L., Cuny J.F. Recurrent fever, chills and arthralgia with local anesthetics containing epinephrine-metabisulfite Journal of Clinical Anesthesia. 2008; 20:154-158 Editoriale	Escluso perché tratta un caso di reazione allergica all'epinefrina.
Hayes E.V., McGann K.A. Complication of human immunodeficiency virus therapy Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 873-874 Tipo di studio non specificato	Relativo all'ambito pediatrico.
Alvarez F., Pagot C., Vabre-Latre C.M., Uro-Coste E., Paul C., Chaix Y., Mazereeuw-Hautier J. Carbimazole-induced juvenile dermatomyositis British Journal of Dermatology. 2008; 158: 172-203 Editoriale	Relativo all'ambito pediatrico.
Fontaine C., Guiard-Schmid J.B., Slama L., Essid A., Lukiana T., Rondeau E., Plialoux G. Severe rhabdomyolysis during a hypersensitivity reaction to abacavir in a patient treated with ciprofibrate AIDS. 2005; 19: 1927-1938 Case report	La complessità del caso analizzato dall'articolo (polifarmacologia in paziente con HIV), non permette di imputare in modo chiaro quale sia la causa dell'evento avverso.
Chrubasik S., Kunzel O., Thanner J., Conradt C., Black A. A 1-year follow-up after a pilot study with Doloteffin® for low back pain. Phytomedicine. 2005; 12: 1-9 Articolo originale	Tratta della buona tolleranza di un farmaco ad 1 anno di follow up.
Dagenais S., Ogunseitan O., Haldeman S., Wooley J.R., Newcomb R.L. Side effects and adverse events related to intraligamentous injection of sclerosing solution (Prolotherapy) for back and neck pain: a survey of practitioners. Arch Phys Med Rehabil. 2006; 87: 909-913 Articolo originale	Gli effetti secondari descritti (dolore, stiffness e bruising) sono comuni e relativi alla sede di iniezione. Sono legati alla reazione infiammatoria che si vuole ottenere con la proloterapia, per promuovere crescita e riparazione tissutale. Gli altri effetti avversi descritti sono: pneumotorace, reazioni sistemiche, mal di testa da spinale e danni nervosi.
Wallace M., Skowronski R., Khanna S., Tudor I.C., Thipphawong J. Efficacy and safety evaluation of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic low back pain: a pilot open-label study (DO-127)	Gli effetti avversi descritti sono relativi all'apparato gastrointestinale (nausea, vomito, costipazione) ed al sistema nervoso centrale (mal di testa e sonnolenza).

Current Medical Research and Opinion. 2007; 23(5): 981-989 Studio pilota	
Coffey R.J., Owens M.L., Broste S.K., Dubois M.Y., Ferrante F.M., Schultz D.M., Stearns L.J., Turner M.S. Mortality associated with implantation and management of intrathecal opioid drug infusion system to treat noncancer pain Anesthesiology. 2009; 111: 881-891 Case series	Articolo escluso poiché tratta un argomento specifico e non strettamente collegato all'argomento di questa tesi.
Vearrier D., Curtis J.A. Case File of the Medical Toxicology Fellowship at Drexel University. Rhabdomyolysis and compartment syndrome following acute diphenhydramine. J. Med. Toxicol. 2011; 7: 213-219 Case report	Tratta gli eventi avversi di una overdose di sonniferi in un tentato suicidio.
Price J.R., Bastianpillai T., Dhillon R.S. Is depot medication safe in the setting of myopathy? Aust N Z J Psychiatry. 2009; 43: 781-782 Case report	Articolo escluso poiché tratta un argomento specifico e non strettamente collegato all'argomento di questa tesi.
Albertazzi P., Bottazzi M., Steel S.A. Bone mineral density and depot medroxyprogesterone acetate Contraception. 2006; 73: 577-583 Studio trasversale (cross-sectional)	Non relativo a popolazione adulta.
Manciuolo P.L. Causative relationship between asthenia and the intake of black cohosh Phytomedicine. 2009; 16: 800 Editoriale	Articolo escluso poiché tratta un argomento specifico e non strettamente collegato all'argomento di questa tesi.
Dugué A., Bagheru H., Lapeyre-Mestre M., Tournamille J.F., Sailler L., Dedieu G., Salvayre R., Thouvent J.P., Massip P., Montastrue J.L. Detention and incidence of muscular adverse drug reaction: a prospective analysis from laboratory signals Eur J Clin Pharmacol. 2004; 60: 285-292 Studio prospettico (coorte)	Articolo escluso poiché tratta un argomento specifico e non strettamente collegato all'argomento di questa tesi.
Liu S.W., Velez N.F., Lam C., Femia A., Granter S.R., Townsend H.B., Vleugels R.A. Dermatomyositis induced by anti-tumor necrosis factor in patient with Juvenile Idiopathic Arthritis JAMA Dermatol. 2013; 149(10): 1204-1208 Case report	Il caso in esame evidenzia effetti avversi sulla cute e nessun coinvolgimento muscolare.
Minciullo P.L., Saija A., Patafi M., Marotta G., Ferlazzo B., Gangemi S. Muscle damage induced by black cohosh (Cimicifuga racemosa) Phytomedicine. 2006; 13: 115-118 Case report	Articolo escluso poiché tratta un argomento specifico e non strettamente collegato all'argomento di questa tesi.

Bhuva K., Matthews W., Carter L.M., Kanatas Leeds A. TMJ dysfunction British Dental Journal. 2012; 213(4): 145 Editoriale	Quanto emerge dallo studio non è trasferibile alla pratica clinica del fisioterapista.
Lodish M.B. Kinase inhibitors: adverse effect related to the endocrine system J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 1333-1342 Revisione sistematica	Non tratta complicanze relative al sistema muscoloscheletrico.
Awoniyi O., Gosmanov A.R. Myopathy after switching from brand to generic atorvastatin JAGS. 2013; 61(12): 2254-2255 Case report	Effetti avversi probabilmente imputabili agli eccipienti di un farmaco generico.
Dourmishev L.A., Dourmishev A.L. Activity of certain drugs in inducing on inflammatory myopathies with cutaneous manifestations Drug Saf. 2008; 7(4): 421-433 Revisione (non meglio specificato)	Non relativo a popolazione adulta.
Alsheikh-Ali A.A., Maddukuri P.V., Han H., Karas R.H. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis and cancer J Am Coll Cardiol. 2007; 50: 409-418 Revisione (non meglio specificato)	Maggior focus sul rischio di cancro.
Nakamura Y. Pharmacogenomics and drug toxicity N Engl J Med. 2008; 359(8): 856-858 Tipo di studio non specificato	Articolo escluso poiché tratta un argomento specifico e non strettamente collegato all'argomento di questa tesi.

Tabella 1

Tabella2 – Nella seguente tabella vengono presentati tutti gli articoli inclusi nella ricerca e le informazioni utili estrapolate da essi.

RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO E TIPO DI STUDIO	OBIETTIVO	MATERIALI E METODI	RISULTATI
Bannwarth B. Drug-induced musculoskeletal disorders Drug Safety. 2007; 30(1): 27-46 Revisione narrativa	Fornire un quadro generale dei più frequenti disturbi muscoloscheletrici indotti da farmaci.	Non specificati	ARTROPATIE CORRELATE A DANNO CARTILAGINEO (CONDROPATIE). Antibiotici chinolonici di prima generazione (acido nalidixico) e fluorochinolonici → vi è evidenza sperimentale che possono produrre lesioni cartilaginee, in particolare in articolazioni <i>weight-bearing</i> di giovani animali. Negli umani, ci sono numerosi report di artropatie non erosive che frequentemente coinvolgono le estremità inferiori e spesso si verificano in soggetti con fibrosi cistica. Tuttavia, l'incidenza di artropatie associate a fluorochinolonici potrebbe essere sovrastimata in questi pazienti, in quanto la patologia stessa è nota per indurre disturbi articolari. Sintomi: <ul style="list-style-type: none"> – compaiono generalmente nelle prime 2 settimane dopo l'inizio della terapia (possibili esordi tardivi); – generalmente artralgia con o senza mialgia; artropatie disabilitanti e versamento articolare non sono comuni; – si risolvono dopo l'interruzione della terapia

			<p>antibiotica, generalmente tra le 2 settimane e i 2 mesi, senza sequele radiologiche.</p> <p>FANS → recenti report incriminanti i FANS nell'accelerare il deterioramento dell'anca e del ginocchio, spiegano come l'overuse meccanica di un'articolazione è resa meno dolorosa dal farmaco; i dati rimangono però inconsistenti.</p> <p>Tuttavia, un recente studio prospettico evidenzia come un prolungato uso di diclofenac, a differenza di ibuprofene, naprossene e piroxicam, è associato in un aumento 2 volte maggiore della pregressione dell'osteoartrite di anca e ginocchio.</p> <p>Corticosteroidi intra-articolari → numerosi casi di rapida distruzione articolare sono stati osservati soprattutto in pazienti che hanno ricevuto ripetute iniezioni di corticosteroidi. L'uso giudizioso di corticosteroidi intra-articolari (4 o meno iniezioni per articolazione all'anno), sembra portare a un basso rischio di danno articolare. D'altra parte però non vi è evidenza che i corticosteroidi intra-articolari prevengano la degradazione cartilaginea negli umani.</p> <p>ARTRITI INFIAMMATORIE Artriti indotte da cristalli</p> <ul style="list-style-type: none"> - IPERURICEMIA E GOTTA Diuretici tiazidici e dell'ansa (furosemide) → sono la maggior causa di iperuricemia, risultante da una ridotta escrezione renale di acido urico. Tuttavia, la gotta si osserva raramente, perfino nei pazienti che li assumono per lungo tempo. Alcuni autori però sostengono che i pazienti con concentrazioni di acido urico > 100mg/L dovrebbero essere trattati, in via profilattica, con farmaci che ne abbassano i livelli. Immunosoppressori (ciclosporina e tacrolimus) → il loro utilizzo a seguito di trapianto di organi (rene o cuore) può contribuire allo sviluppo di iperuricemia post-trapianto. Un'indagine retrospettiva condotta negli USA ha mostrato un'incidenza di nuovi casi di gotta del 7,6% dopo trapianto renale, nell'arco di 3 anni. In particolare, i pazienti che assumono ciclosporina hanno maggiori probabilità di sviluppare gotta di quelli che assumono tacrolimus. Chemioterapici per tubercolosi (etambutolo e pirazinamide) → possono indurre iperuricemia. Alcuni casi di gotta acuta sono stati imputati a questi agenti. Inoltre, la pirazinamide può indurre artralgia non correlata ad iperuricemia. Salicilati (aspirina) → sono associati con modesto incremento dei livelli di acido urico. - PSEUDOGOTTA Bifosfonati → possono in modo occasionale attivare attacchi acuti di pseudogotta. Acido ialuronico intra-articolare → le iniezioni di acido ialuronico possono portare a reazioni locali (dolore articolare e/o sinoviti acute), tipicamente benigne e di breve durata: si risolvono in alcuni giorni senza sequele. In alcuni casi, le reazioni post-iniezione sono severe e possono mimare
--	--	--	---

			<p>infezioni articolari correlate a pseudo gotta. Corticosteroidi intra-articolari → in alcuni casi possono portare a forme di sinovite indotte da cristalli di corticosteroidi. Probabilmente più frequenti con l'utilizzo di cristalli di corticosteroidi poco solubili e a forma di ago, come il triamcinolone. Possono portare ad artrite settica.</p> <p>Artriti e artralgie da vaccini</p> <p>È noto come sintomi muscoloscheletrici possano insorgere a seguito di diversi tipi di immunizzazione. Ci sono numerosi case report di monoartriti o poliartriti insorte dopo vaccinazione contro Epatite B e rosolia o dopo installazione di bacillo Calmette-Guérin per il trattamento del carcinoma vescicale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccino Epatite B → artralgia transitoria e poliartrite nell'1% degli adulti sottoposti a vaccinazione; comparsa dei sintomi da 1 a 4 settimane post-immunizzazione. C'è inoltre qualche evidenza che il vaccino per l'Epatite B inneschi l'artrite reumatoide in soggetti suscettibili; non ci sono dubbi che il beneficio dato dal vaccino, sia largamente superiore al rischio di contrarre l'AR. - Vaccino Rosolia → come l'infezione stessa, la vaccinazione è causa di sintomi articolari acuti, specialmente nelle donne. I sintomi sono solitamente passeggeri; tuttavia, è stato suggerito che la vaccinazione potrebbe comportare importanti artropatie croniche. Risultati di un RCT indicano un'alta e significativa incidenza di manifestazioni articolari acute nei vaccinati rispetto al controllo; inoltre, i vaccinati mostravano un aumento di artralgia o artrite cronica rispetto al controllo. Di contro, un ampio studio di coorte non trovò evidenza di correlazione tra vaccinazione anti-rosolia e sintomi articolari persistenti in una popolazione femminile adulta. - Vaccino Calmette-Guérin → l'installazione del bacillo è seguita da artralgia nel 0,5-5% dei casi. Artrite asettica descritta nel 0,4-0,8% dei casi. Evidenze radiologiche di sacroileiti sono state viste nel 20% dei casi e alcuni pazienti sono stati presentati con documentata spondilite anchilosante. Infine, il 90% dei paziente risponde bene ai FANS con un totale recupero in 6 mesi, caratteristica suggestiva di artrite reattiva. <p>Artriti e artralgie da citochine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferone alfa → può indurre artralgia ed esacerbare un'artrite correlata al preesistente virus dell'epatite C. Può anche essere responsabile nell'indurre poliartriti pseudo reumatoidi. In questi casi, i sintomi articolari scompaiono generalmente con assunzione di FANS o prednisone e/o con la sospensione della terapia con interferone
--	--	--	---

			<p>alfa.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferone beta → può portare ad artriti infiammatorie in pazienti con sclerosi multipla. - Aldesleuchina → implicata nell'indurre artrite reumatoide, artropatia psoriasica, spondilite anchilosante e Sindrome di Reiter. <p>Altri farmaci che potrebbero essere coinvolti nello sviluppo di vari tipi di artrite infiammatoria (escluse gotta e pseudo gotta):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Farmaci antiaritmici (Chinidina) - Farmaci antiipertensivi - Farmaci agenti sull'emostasi - Farmaci agenti sul turnover osseo (Bifosfonati) - Agenti psicoattivi (antidepressivi) <p>DISTURBI DEL TESSUTO CONNETTIVO</p> <p>Lupus Eritematoso Sistemico. Indotto da farmaci nel 5% dei casi.</p> <p>Principali farmaci coinvolti</p> <ul style="list-style-type: none"> - Farmaci neurolettici (clorpromazina) - Farmaci antipertensivi (idralazina e metildopa) - Atiaritmici (procainamide e chinidina) - Antibiotici (minociclina, isoniazide) - Antiepilettici - Antitiroidei - Anti-TNF - Statine - Estrogeni e contraccettivi orali - FANS <p>Polimiositi e dermatomiositi. Rare quelle indotte da farmaci, solo casi isolati a seguito dell'assunzione dei seguenti farmaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antitiroidei - Statine e fibrati - Citochine (interferone alfa) - Antibiotici (penicillina, minociclina) <p>Condizioni pseudo sclerodermiche. caratterizzate da sclerosi della cute, fenomeno di Reynaud e mialgia. A parte per quanto riguarda condizioni pseudo sclerodermiche indotte da triptofano (aminoacido usato per il trattamento dell'insonnia), ci sono pochi casi descritti.</p> <p>TENDINOPATIE. Maggiormente ascrivibili ad antibiotici fluorochinolomici e corticosteroidi.</p> <p>Antibiotici fluorochinolomici → incidenza sconosciuta ma stimata tra 0,14 e 0,4%. Il 2-6% di tutte le rotture del tendine d'Achille in persone con età > 60 anni, può essere attribuita ai fluorochinolomici. Disordini tendinei soprattutto con ofloxacina e pefloxacina. 1-2 settimane periodo di latenza tra inizio terapia ed esordio dei sintomi. Tendinopatia indotta spesso bilaterale e relativa al tendine achilleo. Dolore e disabilità funzionale sono i principali sintomi. La rottura parziale o completa del tendine è stata descritta in almeno metà dei casi di tendinite achillea. Imperativo sospendere la terapia ai primi segni di danno tendineo. L'esatto meccanismo patofisiologico è sconosciuto, l'esordio improvviso di alcune tendinopatie suggerisce</p>
--	--	--	--

		<p>un diretto effetto tossico del farmaco sul tendine, probabilmente causa di apoptosi cellulare.</p> <p>Corticosteroidi → assunzioni orali parenterali, in particolare intr-articolari, sono la principale via di somministrazione nei casi di disordini tendinei associati a corticosteroidi. Sia quelli inalati che quelli ad uso topico possono essere raramente associati a tendinopatie. Tendinopatie achilleanche e patellari ammontano almeno al 70% dei casi pubblicati. Tuttavia è difficile identificare una relazione causale tra esposizione a corticosteroidi e tendinopatia, in quanto spesso sono presenti sottostanti fattori predisponenti.</p> <p>Statine e fibrati → ci sono evidenze di leggere tendinopatie indotte, con risoluzione dei sintomi entro 1-2 mesi dalla sospensione del farmaco.</p> <p>Retinoidi → anche questi farmaci sono stati incriminati nello sviluppo di tendinopatie. Più spesso coinvolti nell'affezione delle entesi.</p> <p>ENTESOPATIE. In associazione a ipervitaminosi A cronica, un uso prolungato di retinoidi sintetici (isotretinoina e acitretina) può causare entesopatie ossificanti: i pazienti possono essere asintomatici o lamentare dolore, stiffness e riduzione del ROM nelle aree affette. I sintomi sono scarsamente correlati con ritrovamenti radiografici: ossificazioni assiali o periferiche, calcificazioni dei legamenti vertebrali longitudinali anteriore e posteriore. Isotretinoina: iperostosi assiale; acitretina: iperostosi appendicolare. Le anomalie radiografiche sono dose e tempo-correlate e si normalizzano dopo sospensione dei farmaci.</p> <p>CALCIFICAZIONI PERIARTICOLARI. Visibili per molti mesi dopo iniezioni intra-articolari di corticosteroidi, in particolare nelle articolazioni delle dita. Queste lesioni sono solitamente asintomatiche e scompaiono col tempo. A livello dei dischi intervertebrali, invece, potrebbero accelerare la degenerazione dello spazio discale e causare calcificazioni locali, che possono risultare in un peggioramento del mal di schiena e compressioni nervose.</p> <p>FROZEN SHOULDER. I farmaci implicati nello sviluppo di capsulite adesiva includono inibitori della proteasi (usati nelle infezioni da HIV), fluorochinoloni, isoniazide (antitubercolare) e antiepilettici, alcuni barbiturici.</p> <p>DISORDINI OSSEI Osteoporosi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticosteroidi → Loro uso prolungato = principale causa di osteoporosi secondaria. Gli effetti diretti sulla proliferazione e funzione delle cellule ossee e apoptosi sono il maggior meccanismo contribuente allo sviluppo di osteoporosi. Ne risulta un difetto sia quantitativo (perdita di massa) che qualitativo (riduzione della stabilità meccanica). Osso trabecolare più suscettibile: fratture vertebrali, costali e pelviche. Tuttavia, l'uso orale di
--	--	---

			<p>corticosteroidi, porta anche ad un aumentato rischio di frattura d'anca.</p> <p>Suscettibilità individuale, esposizione sistemica al farmaco, età e stato menopausale aumentano il rischio di osteoporosi.</p> <p>L'aumentato rischio di fratture è fortemente correlato alla dose di farmaco assunta e alla presenza di bassa massa ossea (donna in post-menopausa e soggetti anziani).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulanti → studi sperimentali mostrano che l'eparina ha effetto negativo sul metabolismo osseo. Il 2-3% dei pazienti che ricevono eparina non frazionata, sperimenteranno sintomatiche fratture vertebrali e nel 30% ci sarà una significativa riduzione della massa ossea. Studi clinici controllati hanno dimostrato come l'uso prolungato di eparina a basso peso molecolare esponga i pazienti a minor rischio di sviluppare osteoporosi, rispetto a quelli che assumono eparina non frazionata. - Farmaci usati in tumori ormono-dipendenti → l'uso di questi farmaci porta ad ipogonadismo, che vede un aumento del turnover osseo, significativa perdita di massa ossea e aumentato rischio di frattura. - Methotrexate → nel suo uso per disturbi reumatici, non intacca la densità minerale ossea. - Farmaci agenti sul SNC → l'uso negli anziani di ansiolitici o ipnotici, antidepressivi e oppioidi possono essere causa di fratture per l'aumentato rischio di cadute. Inoltre, uno studio trasversale ha suggerito che oppioidi e farmaci antiepilettici (fenobarbital), possono essere associati a fratture attraverso una riduzione della densità minerale ossea. - Vitamina A → ipervitaminosi A associata ad un aumentato riassorbimento osseo: contribuisce allo sviluppo di osteoporosi negli umani. <p>Deficit di vitamina D e osteomalacia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Farmaci antiepilettici (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina), oltre ad aumentare il rischio di caduta, portano ad una diminuzione dei livelli sierici di vitamina D, soprattutto in caso di polifarmacologia, e ad osteomalacia. Il loro uso continuo, in particolare di fenitoina, porta ad un aumento del rischio di frattura del 29%. - Bifosfonati → il loro uso prolungato intacca la mineralizzazione e può portare a fratture da stress. - Antiacidi contenenti alluminio → se usati in pazienti con insufficienza renale cronica, possono portare a cambiamenti istologici variabili, tra cui l'osteomalacia. <p>Osteonecrosi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticosteroidi → elevate dosi a livello
--	--	--	---

			<p>sistemico sono un importante fattore di rischio per l'osteonecrosi avascolare: colpisce soprattutto la testa del femore, spesso bilateralmente.</p> <p>Osteonecrosi a seguito di ischemia del microcircolo in pazienti con LES.</p> <p>Pazienti con trapianto di rene maggiormente predisposti a osteonecrosi indotta da corticosteroidi.</p> <p>Osteonecrosi avascolare e degenerativa della testa del femore in pazienti con AR, strettamente correlata all'uso di corticosteroidi.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uso prolungato di acido pamidronico e zoledronico (bifosfonati) in pazienti con cancro può portare a osteonecrosi di mandibola. Numerosi casi simili osservati in pazienti facenti prolungato uso orale di aminobifosfonati (in particolare acido alendronico) per l'osteoporosi. <p>MIOPATIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Farmaci riduttori di colesterolo e trigliceridi → è noto come acido nicotinico, fibrati e statine possano causare vari disordini muscolari, da mialgie o innalzamenti asintomatici della creatinichinasi fino a fatali raddomiolisi con mioglobinuria e insufficienza renale acuta. <p>I dati circa l'incidenza di questi disturbi sono confusi, in parte a causa di definizioni poco chiare e lacunose dei diversi disturbi muscolari: l'incidenza di miopatia è stimata approssimativamente allo 0.1-0.3% dei pazienti che assumono ionoterapia, mentre l'1-5% dei pazienti può lamentare dolore muscolare o debolezza. Uno studio di coorte stima l'incidenza di raddomiolisi in ambito ospedaliero allo 0.44 su 10000 persone/anno per atorvastatina, pravastatina e simvastatina e al 2.82 per fibrati. Stimata a 0.15 morti su 1 milione di prescrizioni la raddomiolisi fatale.</p> <p>La miopatia così indotta può svilupparsi molte settimane o anni dopo l'inizio della terapia. i pazienti solitamente sperimentano piena risoluzione dei sintomi muscolari al cessare dell'assunzione. Dopo un episodio di miopatia indotta da statine, circa la metà dei pazienti va incontro a ricorrenti dolori muscolari alla reintroduzione di un'altra statina.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticosteroidi → il loro uso prolungato può essere responsabile di una forma di miopatia indolore, caratterizzata da debolezza e atrofia della muscolatura prossimale, soprattutto del pavimento pelvico. <p>Il disturbo solitamente si sviluppa in alcune settimane o mesi a seconda della dose e della natura del farmaco. La miopatia è rara a basse dosi di corticosteroidi. La diagnosi può essere difficoltosa in quanto debolezza muscolare e atrofia sono caratteristiche comuni di molti disordini reumatici nei quali i</p>
--	--	--	---

			<p>corticosteroidi sono implicati. Evidenze in favore delle miopatie associate a cortisonici è la natura simmetrica e indolore della miopatia, senza alcun segno neurologico, elettroliti plasmatici e livelli di creatin chinasi normali e il miglioramento dopo adeguamento della terapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agenti antimalarici → quando prescritti ad elevati dosaggi possono indurre miopatie e neuromiopatie, che si sviluppano in modo insidioso (non se ne ha evidenza nei primi 6 mesi di trattamento). I sintomi sono inizialmente lievi e possono essere mascherati da manifestazioni muscolo scheletriche del disturbo sottostante. La debolezza muscolare, non dolorosa, a livello appendicolare può diventare più severa col tempo. La prognosi è favorevole nei 3-6 mesi successivi alla sospensione del farmaco, ma il recupero può essere incompleto. - Colchicina → dosaggi terapeutici per lunghi periodi possono portare allo sviluppo di miopatie prossimali a volte severe, in concomitanza a polineuropatie relativamente lievi. Sintomi: debolezza prossimale, areflessia distale, perdita sensoriale ed elevati livelli sierici di creatin chinase. La rabdomiolisi è rara a bassi dosaggi. - Inibitori della trascrittasi inversa → l'uso prolungato di zidovudina può indurre una particolare forma di miopatie mitocondriali reversibili, solitamente dolorose, con pronunciata atrofia. La debolezza muscolare affligge soprattutto la muscolatura prossimale. I livelli sierici di creatin chinase sono normali o lievemente innalzati. Questo disturbo differisce dalla miosite da HIV, nella quale il dolore è solitamente assente. La distinzione tra le due può comunque risultare impossibile.
--	--	--	--

Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data – 2005 Am J Cardiol. 2006; 97[suppl]: 6C-26C Revisione narrativa	Indirizzare circa l'incidenza di epatotossicità e miopatia e fattori di rischio	Non specificati	Nonostante le statine possano dare effetti avversi, questi non sono comuni. Maggior cautela è da avere nei riguardi di soggetti a rischio più elevato: anziani, fragili, con comorbidità e polifarmacologia, o che ricevono elevati dosaggi di statine.
Corsini A. Statin-related muscle complaints: an underestimated risk Cardiovascular Drugs and Therapy. 2005; 19: 379-381 Revisione (non meglio specificato)	Passare in rassegna gli effetti avversi associate all'uso di statine.	Non specificati	Possono portare a miopatie o rabdomiolisi: meccanismo poco chiaro, ma si sospetta sia di tipo tossico non infiammatorio.
Bellosta S., Paoletti R., Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions Circulation. 2004; 109: 50-57 Revisione narrativa	Fare un sommario delle proprietà farmaco cinetiche	Non specificati	La monoterapia con statine è generalmente ben tollerata, con un bassa frequenza di effetti avversi. I principali effetti avversi sono la miopatia e asintomatici innalzamenti dei livelli di creatininchinase, entrambi infrequenti. Tuttavia le statine sono farmaci prescritti per lungo tempo, quindi, possibili interazioni sono da tenere sotto controllo.
Bitzur R., Cohen H., Kamari Y., Harats D. Intolerance to statins: mechanism and management Diabetes Care. 2013; 36[suppl]: S325-S330 Non specificato	Fare una rassegna sui possibili effetti avversi e loro fattori di rischio	Non specificati	Le statine sono associate allo sviluppo di rabdomiolisi e insufficienza renale acuta. Meccanismo poco chiaro. Associate a tutti i tipi di miopatia, più frequentemente colpisce gli arti inferiori e si manifesta con dolore e debolezza muscolare. Possono determinare effetti tossici o immunomediati. Età avanzata, sesso femminile, costituzione minuta e fragilità, comorbidità e interazione tra farmaci sono i principali fattori di rischio
Gillett R.C., Norrell A. Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity Am Fam Physician. 2011; 83(6): 711-716 Non specificato	Elencare i possibili affetti avversi.	Non specificati	Le statine sono associate a vari disturbi muscolari che vanno da debolezza e crampi fino alla rabdomiolisi. Il rischio aumenta nelle persone anziane o in caso di polifarmacologia.
Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review Am J Cardiol. 2006; 97[suppl]: 52C-60C Revisione sistematica	Fare una rassegna sui possibili effetti avversi e loro fattori di rischio	Sono stati raccolti studi di coorte, RCT, case report e notifiche volontarie di eventi avversi	La monoterapia con statine è generalmente ben tollerata, con un bassa frequenza di effetti avversi. Si possono tuttavia verificare casi di miopatia, raramente di rabdomiolisi. L'uso di statine in contemporanea con l'assunzione di fibrati, può aumentare il rischio di effetti avversi.
Zarowitz B.J. Are statin safe? Geriatric Nursing. 2007; 28(4): 212-217 Non specificato	Non specificato	Non specificati	Le statine sono associate a vari disturbi muscolari che vanno da debolezza e crampi fino alla rabdomiolisi. Il rischio aumenta nelle persone anziane o in caso di polifarmacologia. La terapia deve essere sospesa in caso di importanti effetti avversi.
Sidhu H.S., Venkatanarasimha N., Chatnagar G., Vardhanabhuti V.,	Elencare i farmaci che possono determinare	Non specificati	Molti farmaci hanno multipli effetti sul sistema muscoloscheletrico. Effetti sul tessuto osseo: – Farmaci antiepilettici → possono

<p>Fox B.M., Suresh S.P. Imaging features of therapeutic drug-induced musculoskeletal abnormalities RadioGraphics. 2012; 32(1): 105-127 Revisione narrativa</p>	<p>comuni o serie anomalie muscoloscheletriche e identificarne le peculiarità</p>		<p>negativamente influenzare la qualità ossea aumentando il catabolismo della vitamina D, riducendo l'assorbimento di calcio a livello intestinale e compromettendo riassorbimento e formazione ossei. Un altro meccanismo proposto include l'alterazione nella produzione e/o nell'effetto di ormone paratiroideo e calcitonina.</p> <p>Nei pazienti sottoposti a prolungata terapia con anticonvulsivanti è possibile avere segni radiografici di osteomalacia (ridotta densità ossea, grossolani pattern trabecolari e pseudo fratture), iperparatiroidismo secondario e osteoporosi.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nei pazienti sottoposti a dialisi, con soluzioni ad alto contenuto di alluminio si evidenziano cambiamenti osteomalacici. Gli stessi cambiamenti sono osservabili in pazienti che ricevono nutrizione parenterale totale o che assumono antiacidi contenenti alluminio. - Bifosfonati → inibiscono la normale mineralizzazione ossea. Possono portare a osteomalacia. Sono stati associati ad atipiche fratture della regione sub trocanterica femorale. Un raro evento avverso è l'osteonecrosi della mandibola. Prevalenza: assunzione orale = 0.0004-0.04%; assunzione intravenosa = 1-10%. - Corticosteroidi → principale causa di osteoporosi indotta da farmaci: le caratteristiche radiografiche non sono distinguibili dall'osteoporosi primaria. Possono indurre danno articolare, visibile radiograficamente. Possono portare a osteonecrosi, soprattutto di testa femorale e omerale, ma anche di altri distretti. Caratteristiche visibili più sensibilmente tramite RM. - Metotrexate → difficile stabile relazione causale tra anomalie scheletriche e terapia con metotrexate per disturbi reumatici, questo perché il disturbo sottostante stesso predispone allo sviluppo di anomalie scheletriche. - Vitamina D → ipervitaminosi D può portare a osteoporosi e calcificazioni metastatiche nei tessuti molli periarticolari, capsule articolari, e borse sinoviali. Si tratta di cambiamenti reversibili. - Eparina → somministrata in grandi quantità (>15000 U/d), può indurre osteopenia e osteoporosi. Meccanismi possibili: potenziamento attività osteoclastica, diminuzione attività osteoblastica, anomalie nel metabolismo della vitamina D. - Retinoidi → A livello assiale osteofitosi e calcificazioni dei legamenti longitudinali. Nello scheletro appendicolare, calcificazioni o ossificazioni di tendini e legamenti sono stati descritti, come accade per il legamento coraco-omerale e nelle entesi dell'arto inferiore. L'entità dell'iperostosi dipende
---	---	--	--

			<p>dall'agente usato, dal dosaggio e dalla durata della terapia.</p> <p>Effetti sul tessuto muscolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Statine → possono portare a miopatie o rabdomiolisi: meccanismo poco chiaro, ma si sospetta sia di tipo tossico non infiammatorio. Le caratteristiche dell'imaging non sono specifiche. L'ecografia può evidenziare una miosite acuta. - Fluorochinoloni → implicati in casi di tendinopatie e rotture tendinee, soprattutto del tendine achilleo. Patogenesi controversa: effetti citotossici, inibizione della produzione di collagene tipo I, anormale espressione proteica. I danni sono evidenziabili da ecografia e RM, ma non sono diagnostiche di problematiche indotte da farmaci.
<p>Solomon D.H., Rassen J., Glynn R., Lee J., Levin R., Schneeweiss S.</p> <p>The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis</p> <p>Arch Intern Med. 2010; 170(22): 1968-1978</p> <p>Studio prospettico (coorte)</p>	<p>Descrivere i potenziali effetti avversi dati dall'uso di analgesici comunemente assunti da anziani con osteoartiti</p>	<p>Non specificati</p>	<p>In questo articolo si mettono a confronto i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), gli inibitori selettivi della ciclossigenase 2 (coxib) e gli oppioidi. Nell'affrontare le sequele sul sistema muscoloscheletrico, gli autori evidenziano il rischio di frattura, maggiore con l'uso di oppioidi, senza però specificarne le cause.</p>
<p>Valiyil R., Christopher-Stine L.</p> <p>Drug-related myopathies of which the clinician should be aware</p> <p>Curr Rheumatol Rep. 2010; 12: 213-220</p> <p>Revisione (non meglio specificata)</p>	<p>Evidenziare le recenti acquisizioni nel campo delle miopatie tossiche che hanno implicazioni pratiche per il fisiatra. Maggiore enfasi è posta sui recenti aggiornamenti sulla mio tossicità associata ai farmaci che riducono il colesterolo.</p>	<p>Non specificati</p>	<p>Le miopatie tossiche sono spesso diagnosticabili per esclusione. I sintomi della miopatia tipicamente insorgono settimane o mesi dopo la somministrazione del farmaco e solitamente migliorano o si risolvono entro settimane dopo l'interruzione dell'agente offensivo.</p> <p>Miopatia. Segni e sintomi lievi: fatica, dolore muscolare, livelli di creatininchinase lievemente elevati. Spesso non riportati e sottostimati.</p> <p>Rabdomiolisi. Segni e sintomi severi: dolore importante, gonfiore e debolezza ed elevati livelli sierici di creatininchinase (>2000 volte i limiti normali). Associata a mioglobulinuria, che può causare insufficienza renale e morte.</p> <p>FARMACI RIDUTTORI DEL COLESTEROLO</p> <p>Statine → Mialgia: incidenza in RCT = 1.5-3.0%; nella pratica clinica, i pazienti che lamentano dolore muscolare sono il 10%. Miopatia: 5 pazienti su 100000 persone/anno. Rabdomiolisi: 1.6 pazienti su 100000 persone/anno.</p> <p>Riso rosso fermentato → integratore alimentare che abbassa il colesterolo, alternativo alle statine, testato da molti pazienti intolleranti. La sua tollerabilità è assimilabile a quella della pravastatina: è in grado di abbassare i livelli di colesterolo senza aumentare la creatininchinasi o il dolore muscolare e, quindi, può essere una valida alternativa per quei pazienti che non riescono a tollerare la terapia con statine.</p> <p>Ezetimibe → usato da solo o in combinazione con</p>

			<p>statine. Rari effetti avversi o comunque di lieve entità. Esistono alcuni case report di miopatie attribuite al suo uso.</p> <p>INIBITORI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA → da quando l'uso di zidovudine è diminuito drammaticamente, sono emerse poche evidenze di miopatie tossiche associate ai farmaci per l'HIV. Ciò nonostante, la terapia antiretrovirale e l'HIV sono state correlate a miopatie scheletriche e anomalie mitocondriali.</p> <p>TERAPIA ANTIVIRALE Interferoni → interferone beta associato a dermatomiosite in soggetto con sclerosi multipla.</p> <p>AGENTI REUMATOLOGICI Agenti antimalarici → uno screening periodico degli enzimi muscolari dei pazienti che assumono questi farmaci, permette di individuare i soggetti a rischio di miopatia tossica. Immunoppressori</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glucocorticoidi → l'incidenza di disordini muscolari raggiunge il 50% dei soggetti in terapie prolungate ad alti dosaggi. Potenziale meccanismo patofisiologico: apoptosi cellulare indotta dai corticosteroidi. - Leflunomide → un recente caso di polimiosite in soggetto con AR (combinazione molto rara). Da sospettare un'insorgenza iatrogena del disturbo. - Inibitori TNFalfa → esistono disseminate evidenze di associazioni con tossicità muscolare, tra cui un recente caso di severa mialgia associata ad uso di adalimumab (severo dolore generalizzato agli arti).
<p>Riche D.M., Cleary J.D., Travis King S. Medication-induced adverse effect: important concepts for the hand therapist J Hand Ther. 2010; 23: 230-237 Revisione (non meglio specificata)</p>	<p>Sensibilizzare il terapeuta manuale nel considerare nella propria pratica clinica la storia farmacologica del paziente e i suoi possibili effetti</p>	<p>Non specificati</p>	<p>Statine, da sole o in combinazione con altri farmaci, associate allo sviluppo di rabdomiolisi e insufficienza renale acuta. Meccanismo poco chiaro. Associate a tutti i tipi di miopatia, più frequentemente colpisce gli arti inferiori e si manifesta con dolore e debolezza muscolare. Meccanismi possibili: diminuzione dell'apporto di ossigeno e nutrienti ai muscoli, induzione o esacerbazione di un deficit di vitamina D, o riduzione endogena di coenzima Q10, elemento critico nella produzione di energia. Colchicine e agenti antimalarici sono i farmaci più comunemente associati a miopatie non dolorose con concomitante neuropatia periferica. Miosite → maggiormente associate con farmaci per il colesterolo (statine e fibrati), farmaci per HIV e corticosteroidi. Fluorochinolonici →incidenza di mialgia 2-44% dopo soli 3 giorni dall'assunzione. I sintomi varia da lieve discomfort a dolore importante. Poiché non sono usati in modo cronico, le miopatie associate ad essi sono solitamente autolimitanti. Esistono per qualunque miopatia farmaco-indotta dei fattori di rischio modificabili e non modificabili. Quelli modificabili includono alcolismo, ipertrigliceridemia, interazioni farmacologiche e ipotiroidismo. Età avanzate, sesso femminile, costituzione minuta e insufficienza epatica/renale, sono fattori non modificabili.</p>

		<p>Numerose misure preventive possono essere raccomandate prima di modificare una terapia, sospettata di indurre miopatia. La riduzione o il controllo dei fattori di rischio modificabili può essere la più importante. Anche integrazioni naturali di coenzima Q10 e correzione del deficit di vitamina D, possono migliorare la tollerabilità delle statine.</p> <p>Effetti diretti sul tessuto osseo. Indotti dall'uso di tiazolinedioni e corticosteroidi.</p> <p>Tiazolinedioni → In trial clinici di donne in premenopausa o post-menopausa, le pazienti trattate con pioglitazone e rosiglitazone, furono trovate avere una significativa riduzione della densità minerale ossea. Questa riduzione di densità ossea non fu trovata nei maschi. Le donne nel gruppo trattato con rosiglitazone andò incontro a più fratture dei soggetti trattati con due altri tipi di farmaci per il diabete: l'81% in più rispetto al trattamento con metformina e il 113% in più rispetto a trattamento con glyburide.</p> <p>Corticosteroidi → nonostante la maggioranza delle necrosi avascolari sia di origine idiopatica o traumatica, i professionisti devono prestare attenzione alla possibilità che ci si trovi di fronte ad un caso farmaco-correlato ogni qual volta che vengono prescritti corticosteroidi. Questi farmaci inducono l'accumulo di grasso nel midollo osseo, determinando ipertensione intraossea e ridotto flusso di sangue, e diminuiscono la formazione di cellule progenitrici da cui derivano gli osteoblasti. Questi meccanismi porterebbero a osteonecrosi secondaria. Le articolazioni sottoposte a carichi maggiori, sono quelle più frequentemente coinvolte.</p> <p>Fisioterapia e chirurgia sono le più comuni opzioni terapeutiche.</p> <p>Tendinopatie e degenerazione cartilaginea</p> <p>Tendinopatie e rotture tendinee possono correlare con l'uso di statine. Il meccanismo è poco chiaro, tuttavia nell'arco di un anno a partire da marzo 2006, sono stati riportati 247 casi di rotture tendinee associate all'uso di statine. Circa metà di questi casi hanno portato ad ospedalizzazione con maggiore coinvolgimento degli arti inferiori (In particolare del tendine d'Achille). Uno studio del 2009 (Beri et al.) ha evidenziato come l'uso di statine fosse associato in modo significativo alle lesioni tendinee nelle donne ma non negli uomini. Descritte rotture dei tendini dell'arto superiore (bicipite, polso, dita). La sospensione del farmaco può migliorare i sintomi di disordine tendineo nell'arco di un mese.</p> <p>Fluorochinoloni → incidenza di tendinopatie e rotture tendinee dallo 0.14 allo 0.4%. Lesioni di cartilagine e tendini è stata evidenziata in animali giovani assunti fluorochinoloni. Completa riparazione entro 70 giorni dalla sospensione. Apoptosi come possibile meccanismo determinante.</p> <p>Dati limitati agli animali e scarsamente controllati sugli umani rendono difficoltoso lo sviluppo di raccomandazioni relative alla riabilitazione durante o dopo l'uso di fluoroquinoloni. Nonostante non vi siano case report in letteratura, l'esercizio intensivo può aumentare potenzialmente il rischio di rotture tendinee e danno cartilagineo. Nessun dato indica il</p>
--	--	---

			<p>grado di tensione raggiungibile da queste strutture. Poiché la forza del tendine aumenta con stress controllati, l'indicazione è quella di adottare una lenta progressione delle attività. La proposta di esercizio di resistenza dovrebbe essere posticipata almeno a 70 giorni dopo la cessazione del farmaco.</p> <p>Neuropatie Numerosi farmaci comunemente prescritti sono associati a neuropatia periferica come antiepilettici (topiramate), farmaci per tubercolosi (isoniazide ed etambutolo), per HIV e numerosi chemioterapici. Dosi elevate e prolungato uso sono i più comuni fattori di rischio. Il meccanismo è relativamente sconosciuto, con alcune eccezioni: Isoniazide → altera gli enzimi associati a pirodossina, che vanno ad intaccare la salute del nervo. Farmaci per HIV → alterano la DNA polimerasi nei mitocondri delle Cellule di Schwann, compromettendo la conduzione nervosa. Antiarritmici (amiodarone) → colpiscono anch'essi le Cellule di Schwann e possono portare a demielinizzazione.</p> <p>Le neuropatie sono comunemente incontrate da clinici e terapeuti, ed è nostra responsabilità nei riguardi del paziente prestare attenzione nell'identificare e minimizzare il rischio che queste problematiche insorgano o restino misconosciute. Un'accurata revisione di farmaci e condizioni associate permetterà al terapeuta di meglio isolare e correggere le cause di possibili neuropatie. Il fare riferimento ad uno specialista può essere giustificato nel caso di sospettato evento avverso.</p> <p>Riparazione tissutale Tutte le formulazioni di corticosteroidi sono state associate con l'interruzione della riparazione tissutale in pazienti in fase di recupero: tuttavia, esiste poca evidenza che quantifichi questo effetto. I corticosteroidi assunti precedentemente o entro 3 giorni dal trauma, in dosi equivalenti a prednisone 40mg o superiori, pongono il soggetto a rischio di una incompleta e debole riparazione tissutale.</p>
Kabata T., Shimanuki Keito, Schimanuki Kiichi, Tsuchiya H. Osteonecrosis of the femoral head and glaucoma caused by topical corticosteroid applications Mod Rheumatol. 2011; 21: 706-709 Case report	Riportare un caso di osteonecrosi in seguito all'uso topico prolungato di corticosteroidi.	Case report	Ad un uomo di 37 anni sono stati diagnosticati osteonecrosi bilaterale della testa del femore e glaucoma. Non presentava alcun fattore di rischio per le due condizioni, tranne un uso continuo (24 anni) di unguenti topici a base di corticosteroidi per il trattamento della dermatite atopica → 3 diversi unguenti per aree differenti del corpo. Data l'assenza di altri fattori di rischio, gli autori hanno potuto determinare che l'uso topico di corticosteroidi ha causato entrambe le condizioni patologiche. Necessario riconoscere che il continuo uso di terapia cortisonica, seppur attraverso applicazione topica, può causare le medesime condizioni patologiche dell'assunzione per via sistemica.
Gonzalez F.F., Miranda S., Santiago Casiano M., Nieves J., Adorno E., Gonzales R.F.	Riportare un caso di LES farmaco-indotto	Case report	Gli autori riportano il caso di una paziente di 68 anni con caratteristiche cliniche di lupus eritematoso sistemico indotto da farmaci, dopo 5 anni di trattamento con amiodarone (farmaco antiaritmico). La paziente si presenta con rash cutaneo generalizzato,

<p>An unexpected side-effect of commonly used drug Bol Asoc Med PR. 2013; 105(3): 50-52 Case report</p>			<p>artralgia ai quattro arti associata a difficoltà a deambulare. Il lupus indotto da amiodarone è un evento raramente riportato in letteratura. Tipiche cause menzionate sono idralazina, procainamide, chinidina, isoniazide, diltiazem e minociclina. Una volta identificata l'eziologia del disturbo, il farmaco viene rimosso con conseguente completa remissione dei sintomi. La diagnosi dovrebbe essere il più precoce possibile per permettere un pronto intervento ed evitare ulteriori complicazioni associate a questo raro effetto avverso.</p>
<p>Merante A., Gareri P., Marigliano N.M., De fazio S., Bonacci E., Torchia C., Russo G., Lacroce P., Lacava R., Castagna A., De Sarro G., Ruotolo G. Laxative-induced rbdomyolysis Clinical Investigation in Aging. 2010; 6: 71-73 Case report</p>	<p>Descrivere un caso di rbdomiolisi indotta da lassativi</p>	<p>Case report</p>	<p>Una donna di 87 anni è stata ospedalizzata per la comparsa di stato confusionale, tremore, incapacità a deambulare e febbre. Comorbidità e polifarmacologia sono presenti in anamnesi. Inoltre la donna è solita assumere elevati dosaggi di lattulosio e sciroppo di sorbitolo come lassativo ogni giorno (circa 70g/giorno). All'esame fisico: ipostenia degli arti, moderata iporefflessia diffusa e simmetrica, 37.8° t.c. Le analisi mostrano squilibrio elettrolitico (frequente negli anziani) e rbdomiolisi. Dimessa dopo 12 giorni, alla risoluzione dei sintomi e normalizzazione dei test di laboratorio, con diagnosi di "delirio in paziente con anormale uso di lassativi e severo squilibrio elettrolitico. Rbdomiolisi". Dagli autori è stata identificata una probabile relazione tra uso di lassativi, squilibrio elettrolitico e insorgenza di rbdomiolisi.</p>
<p>Bollerslev J., Harris S.T., Leder B.Z. Medicine and bone loss J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(4): 33A-4A Editoriale</p>	<p>Passare in rassegna i possibili effetti avversi dei farmaci sul tessuto osseo</p>	<p>Non specificati</p>	<p>I medicinali, soprattutto in terapie prolungate, possono portare ad osteoporosi oppure osteonecrosi. I principali farmaci implicati sono corticosteroidi, diuretici e antidepressivi.</p>
<p>Guisse T.A. Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy The Oncologist. 2006; 11: 1121-1131 Revisione (non meglio specificata)</p>	<p>Fare un focus sugli studi di perdita di massa ossea in relazione a terapia per cancro</p>	<p>Non specificati</p>	<p>Terapia ormonale, chemioterapia e glucocorticoidi sono associati ad un aumento del riassorbimento osseo e una diminuzione della densità minerale ossea.</p>
<p>Cauley J.A., Fullman R.L., Stone K.L., Zmuda J.M., Bauer D.C., Barrett-Connor E., Ensrud K., Lau E., Orwoll E.S. Factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men Osteoporos. Int. 2005; 16: 1525-1537 Studio trasversale (cross-sectional)</p>	<p>Determinare correlazione tra storia medica, familiar e stile di vita e densità minerale ossea di colonna lombare e anca.</p>	<p>995 uomini di età maggiore di 65 anni. Rilevazione densità minerale ossea di colonna lombare e anca. Questionario per avere informazioni su storia medica e familiare e stile di vita</p>	<p>I principali farmaci implicati nell'insorgenza di eventi avversi a livello del tessuto osseo sono corticosteroidi, diuretici e antidepressivi.</p>
<p>Kuehn B.M. Prolonged bisphosphonate use linked to rare fractures,</p>	<p>Descrivere gli effetti dati da prolungato uso di bifosfonati</p>	<p>Non specificati</p>	<p>Uso prolungato di bifosfonati (mediana 7 anni) è associato a un aumentato rischio di rare forme di fratture femorali (subtrocanteriche e diafisarie), in assenza di traumi o con traumi di lieve entità. Su 310 casi di fratture atipiche femorali, 291 di</p>

<p>esophageal cancer JAMA. 2010; 304(19): 2114-5 Editoriale</p>			<p>individui che hanno assunto bifosfonati per più di 5 anni. Molti pazienti (70%) riferiscono di aver avuto dolore alla coscia o all'inguine settimane o mesi antecedenti alla frattura → segno d'allarme. Alcuni di questi pazienti sono andati incontro a frattura anche dell'arto controlaterale.</p> <p>I bifosfonati lavorano per rallentare la perdita di osso inibendone il riassorbimento, ma possono permanere zone di osso vecchio o danneggiato che normalmente vengono eliminate dal turnover cellulare. Inoltre possono portare a cambiamenti nella mineralizzazione che rendono l'osso più fragile, ridurre la vascolarizzazione e alterare i normali pattern di legami collagene crociati.</p>
<p>Dalakas M.C. Toxic and drug-induced myopathies J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009; 80: 832-838 Revisione narrativa</p>	<p>Fornire un aggiornamento sui farmaci con documentata miotossicità e avvertire i clinici di prestare attenzione alla potenziale tossicità dei farmaci nuovi immessi; si vuole inoltre offrire una guida per trattare e distinguere le miopatie tossiche da altre acquisite o ereditarie.</p>	<p>Non specificati</p>	<p>Statine → riduzione del 54% di coenzima Q10. Ipercreatininemia asintomatica (5% dei pazienti), mialgia con o senza ipercreatininemia (9-25% dei pazienti, forza normale), debolezza muscolare con ipercreatininemia (generalmente lieve e legata a inizio terapia; se cronica probabile condizione muscolare preesistente), rabdomiolisi (0.04-0.19%; elevati livelli di CK, spesso con mialgia, debolezza e mioglobinuria). Incidenza di rabdomiolisi > in caso di interazione o dosaggi elevati. → neuropatia periferica. 12 casi su 100000 persone/anno. Trattamento sintomatico.</p> <p>Antireumatici, anti-infiammatori e immunosoppressori Penicillamina → polimiositi e mistenia (0,6%). Migliorano dopo cessazione terapia, a volte necessari immunosoppressori. Clorochina e idroclorochina → neuropatia periferica e miopatia (debolezza muscolare con normali livelli di CK). Miopatia dopo prolungata assunzione ad elevati dosaggi (500 mg/giorno), a volte associata con neuropatia sensitiva. Migliora lentamente dopo sospensione farmaco. Colchicina → debolezza muscolare prossimale, innalzamento livelli CK, coinvolgimento sensitivo distale e areflessia. Migliora 4-6 settimane dopo sospensione farmaco. Interferone alfa → polimiositi e miastenia. Sintomatologia simile a sindrome da fatica cronica. Migliora dopo sospensione farmaco. Ciclosporine e tacrolimus → da soli causano miopatie raramente, implicati in miotossicità quando usati in concomitanza di statine o colchicina. Corticosteroidi → generalmente debolezza lieve, più grave in caso di tumori o disordini immunitari sottostanti. Normali livelli CK.</p> <p>Analoghi nucleosidici Zidovudina → miopatia: debolezza muscolare prossimale (compare 6-12 mesi dopo inizio trattamento), mialgia, fatica, cambiamenti EMG e aumento livelli CK. Migliora 5 settimane dopo fine trattamento. Zalcitabina, didanosina e lamivudina → neuropatie Stavudina e fialuridina → neuropatia/miopatia e acidosi lattica.</p>

			Altri farmaci possono causare raramente miopatie: Procainamide Amiodarone Antipsicotici
Mor A., Pillinger M.H., Wortmann R.L., Mitnick H.J. Drug-induced arthritic and connective tissue disorders Semin Arthritis Rheum. 2008; 38: 249-264 Revisione sistematica	Revisionare la letteratura relativa a farmaci capaci di indurre artriti e/o disturbi del tessuto connettivo.	Revisione della letteratura in lingua inglese dal 1987 al 2006 sul database Medline	211 articoli inclusi. Il lupus eritematoso sistemico è di particolare interesse, largamente presente in letteratura, e coinvolge numerosi farmaci: antireumatici e/o immunosoppressori (sulfasalazina e 5 aminosalicilato), citochine (TNFalfa), minociclina, farmaci per tubercolosi, interferoni, statine, diuretici, procainamide, idralazina e propiltiuracile. Artropatie farmaco indotte: chinoloni, farmaci per tubercolosi, Interferoni, vaccinazioni (rosolia, influenza, epatite B, Calmette-Guérin), farmaci usati in oncologia (tamoxifen, inibitori aromatasi e interleuchine), diuretici. Tendinopatie e rotture tendinee attribuibili all'assunzione di chinoloni.
Chatzizisis Y.S., Koskinas K.C., Misirli G., Vaklavas C., Hatzitolius A., Giannoglou G.D. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy Drug Saf. 2010; 33(3): 171-187 Revisione narrativa	Riassumere i fattori che aumentano il rischio di miopatie indotte da statine	Non specificati	FATTORI DI RISCHIO → Caratteristiche del paziente <ul style="list-style-type: none"> - Caratteristiche demografiche: età avanzata, sesso femminile, costituzione minuta e fragilità. - Predisposizione genetica - Comorbidità: miopatie ereditarie o acquisite, miastenia gravis, disturbi sistemici cronici, diabete mellito, ipotiroidismo non trattato, disfunzione epatica, eccessivo consumo di alcol o uso di droghe, trauma e intensa attività muscolare, importanti infezioni virali o batteriche. → Caratteristiche del farmaco <ul style="list-style-type: none"> - Effetti dose-dipendenti - Lipofilia vs. idrofilia: pravastatin, solubile in acqua, sembra essere meno miotossica rispetto a lovastatin e simvastatin. Tuttavia casi di rabdomiolisi sono stati attribuiti a statine idrofile. → Interazione tra farmaci. Il 60% dei casi di rabdomiolisi indotta da statine è correlata ad interazione tra farmaci <ul style="list-style-type: none"> - Farmaci ipolipidemici: fibrati (gemfibrozil > bezafibrate, clofibrate, fenofibrate) e niacina - Farmaci non ipolipidemici: ciclosporine, antibiotici macrolidi (eritromicina e claritromicina), antifungini azolici (itraconazolo, ketoconazolo, fluconazolo), antagonisti dei canali calcio, antidepressivi (nefazodone), inibitori proteasi HIV, varfarina, istamine, omeprazolo, amiodarone.
Lee P., Greenfield J.R., Campbell L.V. Vitamin D insufficiency – a novel mechanism of statin-induced myalgia? Clinical Endocrinology. 2009; 71: 154-156 Case series	Evidenziare la possibile associazione tra deficit di vitamina D e mialgia indotta da statine	Tutti i pz assistiti presso la Endocrine Registrar Clinic (H. St.Vincent, Sydney) da feb a dic 2007, che avevano sospeso la terapia con statine per	8 di 11 pz con mialgia indotta da statine, mostrarono un deficit di vitamina D, 3 dei quali importante. La sospensione della terapia con statine con somministrazione di vitamina D, ha portato a completa risoluzione dei sintomi in 6 pz su 8 e significativo miglioramento della mialgia negli altri due in circa 3 mesi. 6 pz accettarono di ricominciare la terapia con statine dopo il ripristino della vitamina D: in 4 casi, le statine sono state ben tollerate per almeno 6 mesi, senza ricomparsa di mialgia.

		mialgia, sono stati sottoposti a controllo dei livelli di vitamina D. → implementazione e di vitamina D se deficit	Primo case series che evidenzia l'associazione tra insufficienza di vitamina D e mialgia statine-indotta, e che dimostra successo nella ripresa di terapia con statine dopo apporto di vitamina D.
Alsheikh-Ali A.A., Kuvin J.T., Karas R.H. Risk of adverse events with fibrates Am J Cardiol. 2004; 94: 935-938 Studio retrospettivo (caso-controllo)	Analisi per determinare la quantità di eventi avversi associati a fibrati e il contributo di concomitanti terapie con statine alla rhabdmiolisi associata a fibrati.	Revisione degli eventi avversi riportati al Food and Drug Administration degli USA, in cui gemfibrozil o fenofibrati erano elencati come sospetti nel determinare l'evento avverso.	La maggiore incidenza di eventi avversi da fibrati è correlata all'uso di gemfibrozil. Nonostante l'ammontare di effetti avversi e mio tossicità senza rhabdmiolisi sia lievemente più alta con gemfibrozil rispetto a fenofibrati, l'incidenza di rhabdmiolisi associata a gemfibrozil è 10 volte maggiore. Questo può essere imputato all'uso associato di gemfibrozil e statine, che aumenta il rischio di effetti avversi. Gemfibrozil può infatti aumentare le concentrazioni plasmatiche di cerivastatina, simvastatina, lovastatina and pravastatina, con minori effetti su fluvastatina. Fenofibrati non sono dimostrati significativamente influenti sulla farmacocinetica delle statine
Barter P.J., Rye K. The argument against the appropriateness of over-the-counter statins Circulation. 2006; 114: 1315-1320 Non specificato	Evidenziare i motivi per cui le statine non dovrebbero diventare farmaci da banco	Non specificati	Uso di statine in soggetti a basso rischio di eventi cardiovascolari → i potenziali effetti avversi possono eccedere il beneficio recato dal farmaco. L'uso non controllato di statine acquistabili senza ricetta, porterebbe inevitabilmente ad un aumento degli eventi avversi, dati soprattutto dall'interazione tra statine e altri farmaci. Inoltre si ridurrebbe la possibilità di identificare i soggetti ad alto rischio di eventi cardiovascolari.
Vasudevan A.R., Hamirani Y.S., Jones P.H. Safety of statins: effects on muscle and the liver Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2005; 72(11): 990-1001 Revisione (non meglio specificata)	Indirizzare circa l'incidenza di epatotossicità e miopatia, il rapporto rischio-beneficio, possibili meccanismi causali e la gestione clinica	Non specificati	Nonostante le statine possano dare effetti avversi, questi non sono comuni. Maggior cautela è da avere nei riguardi di soggetti a rischio più elevato: anziani, fragili, con comorbidità e polifarmacologia, o che ricevono elevati dosaggi di statine.
Melli G., Chaundhry V., Cornblath D.R. Rhabdomyolysis – An evaluation of 475 hospitalized patients Medicine. 2005; 84: 377-385 Studio trasversale (cross-sectional)	Analizzare le cause di rhabdmiolisi in un campione di pazienti ospedalizzati.	475 pazienti (324 m; 151 f) con diagnosi di rhabdmiolisi, suddivisi per livelli di creatinichinasi.	Causa più comune di rhabdmiolisi → tossine esogene: droghe illecite, alcol, farmaci (46%). In molti casi è presente più di un fattore eziologico. Farmaci: antipsicotici, statine, zidovudina, colchicina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e litio responsabili del maggior numero di casi. Coinvolti anche antistaminici, acido valproico, leuprolide, anfetamine, amiodarone e omeprazolo.
Kardhadkar A.S., Schwartz H.J., Arora M., Dutta S.K. Severe muscular weakness – An unusual adverse effect of azathioprine therapy J Clin Gastroenterol. 2006; 40(7): 626-628 Case series	Descrivere 2 casi di miastenia legati all'assunzione di azatioprina.	Case report	Nei casi descritti, 2 pazienti con disturbi infiammatori intestinali trattati con azatioprina svilupparono un'insolita ma intensa debolezza muscolare subito dopo l'inizio della terapia. Alla sospensione del farmaco, il miglioramento dei sintomi è stato immediato. Alla reintroduzione del farmaco, ricomparsa dei sintomi con intensità maggiore.
Abrahamsen B.,	Identificare i	Uomini con età	L'analisi ha confermato associazioni tra il rischio di

<p>Brixen K. Mapping the prescriprome to fractures in men – a National analysis of prescription history and fracture risk Osteoporos Int. 2009; 20: 585-597 Studio retrospettivo (caso-controllo)</p>	<p>farmaci associati a susseguenti fratture.</p>	<p>>50anni presentatisi con frattura in uno degli ospedali danesi nell'anno 2000. Analisi di tutti i farmaci prescritti a ciascuno dal 1995 al 2000.</p>	<p>frattura e l'uso di sedativi, antiepilettici, antipsicotici, ansiolitici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, oppioidi e altri analgesici, diuretici dell'ansa e glucocorticoidi sistemici.</p> <p>Alcuni di essi aumentano il rischio di caduta (es. antipsicotici, antidepressivi e ansiolitici), determinando un incrementato rischio di fratture dell'anca. Altri vanno ad agire direttamente sul turnover osseo (es. glucocorticoidi), ponendo il paziente a maggior rischio di fratture vertebrali.</p>
<p>Aksnes L.H., Bruland O.S. Some musculoskeletal sequelae in cancer survivors Acta Oncologica. 2007; 46: 490-496 Articolo originale</p>	<p>Delineare alcune complicazioni muscolo scheletriche che possono verificarsi dopo trattamento del cancro.</p>	<p>Non specificati</p>	<p>Terapie ormonali (tamoxifene, inibitori dell'aromatasi, deprivazione androgenica) → perdita di massa ossea.</p> <p>Altri farmaci chemioterapici: Metotrexato → aumenta il riassorbimento osseo e ne diminuisce la formazione. Ciclofosfamide → inibisce il riassorbimento e la formazione ossei, arrestando la divisione cellulare dei preosteoblasti Ifosfamide → azione indiretta. Iposfosfatemia da nefrotossicità: demineralizzazione ossea.</p> <p>Neuropatia periferica da chemioterapici (cisplatino, oxaliplatino, taxani e alcaloidi della vinca): di solito colpisce mani e piedi e può dare debolezza muscolare e dolore.</p>
<p>Florentin M., Liberopoulos E.N., Elisaf M.S. Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know Int J Clin Pract. 2008; 62(1): 88-96 Revisione sistematica</p>	<p>Revisionare gli effetti avversi associate a somministrazione di ezetimibe e discutere i possibili meccanismi sottostanti</p>	<p>Revisione della letteratura fino al 2007</p>	<p>Risultati discordanti. In alcuni casi non associato a miopatia o rhabdomiolisi se usato da solo o con statine; in altri era evidente il suo ruolo nel determinare miopatia, se associato ad altri farmaci o in presenza di comorbidità.</p>
<p>Gosch M., Jeske M., Kammerlander C., Roth T. Osteoporosis and polypharmacy Z Gerontol Geriar. 2012; 45: 450-454 Revisione (non meglio specificato)</p>	<p>Capire se una preesistente condizione di polifarmacologia a sia o meno controindicazione per il trattamento dell'osteoporosi</p>	<p>Non specificati</p>	<p>Il rischio di interazione farmacologica di tutti i comuni farmaci antiosteoporotici è basso e clinicamente irrilevante. Un paziente con preesistente condizione di polifarmacologia è ad alto rischio di frattura e, se indicato, dovrebbe ricevere un trattamento per l'osteoporosi.</p> <p>Farmaci comunemente usati nell'anziano e loro impatto su metabolismo osseo e rischio di frattura: Glucocorticoidi → gli effetti negativi della terapia sul metabolismo osseo sono ben noti, tuttavia, il numero di pazienti in prolungata terapia cortisonica che ricevono adeguato trattamento per l'osteoporosi è ancora basso. Effetto inibitorio su osteoblasti: aumenta il riassorbimento osseo e ne diminuisce la formazione. L'assunzione di 20 mg di prednisolone al giorno per 1 anno, riduce la densità ossea della colonna lombare del 21%. Gli effetti negativi sono legati al dosaggio e alla durata della terapia. Diuretici dell'ansa (furosemide) → significativa riduzione della densità ossea. Antidepressivi e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina → sia reazioni del sistema nervoso centrale (dizziness, sedazione e confusione) che effetti diretti sul metabolismo osseo, con conseguente</p>

			<p>aumento del rischio di caduta e di frattura.</p> <p>Vitamina K antagonisti ed eparina → effetti sul metabolismo osseo, col rischio di fratture vertebrali.</p> <p>Ormoni tiroidei → ci sono evidenze di diretto coinvolgimento nel metabolismo del calcio, con conseguente aumento del riassorbimento osseo.</p> <p>Inibitori delle pompe protoniche (omeprazolo) → inibiscono la produzione e la secrezione di acido idroclorico da parte dello stomaco, mediatore dell'assorbimento intestinale di calcio, portando quindi ad un aumentato rischio di frattura.</p> <p>Tiazolinedioni → diminuzione della densità ossea, con aumento del rischio di fratture nei pazienti che ne hanno fatto uso per almeno 12-18 mesi.</p> <p>Chemioterapici → nel contesto della polifarmacologia e della popolazione anziana, gli agenti più rilevanti nell'affezione del metabolismo osseo sono gli inibitori dell'aromatasi. Dopo 2 anni di trattamento con anastrozolo, si evidenzia un significativo decremento della densità ossea di colonna e anca. Dopo 5 anni di trattamento, un'elevata incidenza di fratture osteoporotiche è associata ad anastrozolo, soprattutto a livello vertebrale.</p> <p>Antiepilettici → Fenitoina, primidone, fenobarbital e carbamazepina hanno un importante effetto sul metabolismo della vitamina D. Con trattamenti prolungati il rischio di frattura aumenta di 2-3 volte rispetto al controllo. Di questi pazienti, 1 su 2 sviluppa osteopatia.</p> <p>Colestiramina → riduce l'assorbimento intestinale di vitamina D. A lungo andare può portare a severa osteomalacia.</p> <p>FANS → Studi recenti mostrano un aumentato numero di fratture in pazienti trattati con FANS. Meccanismo ancora sconosciuto: non sono stati dimostrati effetti diretti sulla densità ossea.</p> <p>Statine e betabloccanti sembrano invece aumentare la densità ossea; tiazide riduce l'escrezione urinaria di calcio. → riducono il rischio di frattura.</p> <p>Rischio di caduta. Al di là degli effetti metabolici negativi, molti farmaci possono aumentare il rischio di frattura incrementando il rischio di caduta: anti-ipertensivi, diuretici, betabloccanti, sedativi/ipnotici, neurolettici/antipsicotici, antidepressivi, benzodiazepine, narcotici e FANS.</p>
--	--	--	---

DISCUSSIONE

Come abbiamo visto nell'introduzione, i disordini muscoloscheletrici indotti da farmaci rappresentano un ampio spettro di condizioni cliniche, che vanno da anomalie biologiche asintomatiche, a reali discomfort, fino a disturbi severi. Sia la presentazione clinica che la gravità di queste condizioni può variare da un soggetto ad un altro a parità di farmaco, in

base alla dose assunta, alla durata della terapia, allo stato patofisiologico del paziente e/o sulla base di fattori genetici e ambientali (1).

Gli effetti avversi fisici dei farmaci sono la ragione primaria della non aderenza e della sospensione farmacologica del paziente, che portano ad un aumento dei costi di assistenza e peggiori risultati a lungo termine.

Il primo step nell'accertarsi se una data condizione clinica sia un effetto avverso indotto da farmaci consiste nel raccogliere la storia farmacologica del paziente. Il terapeuta dovrebbe avere chiari quali sintomi possono essere ascrivibili a specifiche classi di farmaci. I pazienti che presentano una problematica muscoloscheletrica farmaco-indotta, potrebbero non migliorare come ci si aspetterebbe con interventi terapeutici ed esercizi, a meno che l'agente offensivo non venga sospeso o modificato. Coloro i quali presentino, con un alto indice di sospetto, l'effetto avverso di un farmaco, dovrebbero essere inviati allo specialista che ha prescritto i medicinali, in modo che possa eventualmente applicare gli adeguati aggiustamenti alla terapia.

Prestare attenzione all'assunzione di farmaci da parte dei pazienti, soprattutto in coloro che non presentano storia di trauma o intensa attività fisica, è di aiuto nell'identificare possibili condizioni muscoloscheletriche farmaco-indotte.

Tutti gli agenti farmacologici possiedono potenziale sia terapeutico che tossico, ma spesso ad aumentare la probabilità che un effetto avverso si verifichi è l'interazione tra più farmaci (1). Una persona su 25 che assume farmaci da banco è potenzialmente a rischio di maggiori interazioni farmaco-farmaco, come evidenziato in letteratura (3). Un attento monitoraggio di tutti i farmaci assunti dai pazienti, soprattutto negli anziani, è uno dei più importanti doveri di un professionista sanitario, in quanto l'interazione tra farmaci e le sue conseguenze possono essere fatali (3). Il numero dei farmaci prescritti è il più importante fattore di rischio per eventi avversi (4).

FARMACI E LORO EFFETTI AVVERSI SUL SISTEMA MUSCOLOSCHIELETRICO

Ora prenderemo in esame le singole classi di farmaci e per ciascuna elencheremo i più comuni farmaci assunti che potrebbero dare reazioni avverse, con manifestazioni cliniche a carico del sistema muscoloscheletrico.

Antibiotici chinolonici di prima generazione e fluorochinoloni

Bannwarth, nella sua revisione (2), afferma che vi è evidenza sperimentale che gli antibiotici chinolonici di prima generazione (acido nalidixico) e fluorochinoloni possono produrre lesioni cartilaginee, in particolare in articolazioni *weight-bearing* di giovani animali (1,2). Negli umani, ci sono numerosi report di artropatie non erosive che frequentemente coinvolgono le estremità inferiori e spesso si verificano in soggetti con fibrosi cistica. Tuttavia, l'incidenza di artropatie associate a fluorochinoloni potrebbe essere sovrastimata in questi pazienti, in quanto la patologia stessa è nota per indurre disturbi articolari (2). I sintomi compaiono generalmente nelle prime 2 settimane dopo l'inizio della terapia, con possibilità di esordi tardivi, e generalmente comprendono artralgia con o senza mialgia; artropatie disabilitanti e versamento articolare non sono comuni. Si risolvono dopo l'interruzione della terapia antibiotica, generalmente tra le 2 settimane e i 2 mesi, senza sequele radiologiche.

I fluorochinoloni sono implicati nell'insorgenza di mialgia tossica, con un'incidenza del 2-44%. I sintomi possono comparire dopo soli 3 giorni dall'assunzione e variano da lieve discomfort fino a dolore importante. Poiché questi farmaci non sono generalmente usati in modo cronico, le miopatie ad essi associate sono solitamente autolimitanti (1).

I fluorochinoloni possono altresì essere implicati nello sviluppo di capsulite adesiva (2).

Più importante può essere la sintomatologia legata al tessuto tendineo. Gli antibiotici fluorochinoloni sono implicati in casi di tendinopatie e rotture tendinee, soprattutto del tendine d'Achille. La patogenesi è controversa: effetti citotossici, inibizione della produzione di collagene tipo I e anormale espressione proteica sono i meccanismi ipotizzati (5,6). L'esordio improvviso di alcune tendinopatie suggerisce un diretto effetto tossico del farmaco sul tendine, probabilmente causa di apoptosi cellulare (1,2).

I danni sono evidenziabili da ecografia e RM, ma le anomalie rilevate non sono patognomiche di problematiche indotte da farmaci (5).

L'incidenza attuale di danno tendineo dovuto a fluorochinoloni è sconosciuta, ma viene stimata tra lo 0,14 e lo 0,4%. Il 2-6% di tutte le rotture del tendine d'Achille in persone con età > 60 anni, può essere attribuita ai fluorochinoloni (2,6). I disordini tendinei sembrano essere più frequenti con l'assunzione di ofloxacina e pefloxacina. Tra l'inizio della terapia e l'esordio dei sintomi c'è un periodo di latenza di generalmente 1-2

settimane. Tuttavia la lesione tendinea può incorrere da dopo poche ore dalla dose iniziale fino a mesi di distanza. La tendinopatia così indotta è spesso bilaterale. Dolore e disabilità funzionale sono i principali sintomi. La rottura parziale o completa del tendine è stata descritta in almeno metà dei casi di tendinite achillea. Imperativo è sospendere la terapia ai primi segni di danno tendineo (2). Studi su animali hanno evidenziato completa riparazione entro 70 giorni dalla sospensione.

Dati limitati agli animali e scarsamente controllati sugli umani rendono difficoltoso lo sviluppo di raccomandazioni relative alla riabilitazione durante o dopo l'uso di fluoroquinoloni. Nonostante non vi siano case report in letteratura, l'esercizio intensivo può aumentare potenzialmente il rischio di rotture tendinee e danno cartilagineo. Nessun dato indica il grado di tensione raggiungibile da queste strutture. Poiché la forza del tendine aumenta con stress controllati, l'indicazione è quella di adottare una lenta progressione delle attività. La proposta di esercizio di resistenza dovrebbe essere posticipata almeno a 70 giorni dopo la cessazione del farmaco (1).

Altri farmaci antibiotici

MINOCICLINA

La minociclina è un antibiotico indicato per il trattamento di numerose infezioni. Viene utilizzata anche nel trattamento di patologie reumatiche, specialmente artrite reumatoide, nonostante il suo meccanismo d'azione sia incerto.

In letteratura è frequente la sua associazione a manifestazioni di lupus eritematoso sistemico (LES) farmaco-indotto (2,6,7). Come il LES tradizionale, ma a differenza di lupus indotti da altri farmaci, dimostra una maggior predominanza nel sesso femminile in un rapporto 5:1. Esiste una variabilità considerevole nel tempo di esordio dei sintomi (mesi o anni dall'inizio della terapia) che includono febbre, rigidità mattutina, mialgia, poliartralgia e una tipica artrite simmetrica (7).

FARMACI ANTITUBERCOLARI

I chemioterapici per tubercolosi come etambutolo e pirazinamide possono indurre iperuricemia: alcuni casi di gotta acuta sono stati imputati a questi agenti. Inoltre, la pirazinamide può indurre artralgia non correlata a iperuricemia (1,2,6). Possono essere

implicati anche nell'insorgenza di lupus eritematoso sistemico farmaco-indotto (6). Etambutolo e isoniazide sono associati a neuropatia periferica (1) e *frozen shoulder* (2).

CITOCINE

Gli interferoni sono utilizzati come terapia sia per infezioni (come l'epatite C) che per disturbi autoimmuni (ad es. sclerosi multipla). Tuttavia, possono essere presenti elevati livelli di interferoni ed è presumibile che contribuiscano a determinare diversi disturbi autoimmuni, tra cui LES e artropatie (6).

In particolare, l'interferone alfa può indurre artralgia ed esacerbare un'artrite correlata al preesistente virus dell'epatite C. Può anche essere responsabile nell'indurre poliartriti pseudo reumatoidi. In questi casi, i sintomi articolari scompaiono generalmente con assunzione di FANS o prednisone e/o con la sospensione della terapia con interferone alfa (2). Può anche portare a polimiositi e miastenia, condizioni che migliorano alla sospensione del farmaco (8).

L'interferone beta può portare ad artriti infiammatorie (2) o dermatomiositi (9) in pazienti con sclerosi multipla.

L'aldesleuchina è implicata nell'indurre artrite reumatoide, artropatia psoriasica, spondilite anchilosante e Sindrome di Reiter (2).

Esistono disseminate evidenze di associazioni dell'anti-TNFalfa con tossicità muscolare, tra cui un recente caso di severa mialgia associata ad uso di adalimumab, caratterizzata da severo dolore generalizzato agli arti (9). Implicato anche nell'eziopatogenesi tossica del lupus eritematoso sistemico (2,6).

VACCINI

È noto come sintomi muscoloscheletrici possano insorgere a seguito di diversi tipi di immunizzazione. Ci sono numerosi case report di monoartriti o poliartriti insorte dopo vaccinazione contro Epatite B e rosolia o dopo installazione di bacillo Calmette-Guérin per il trattamento del carcinoma vescicale.

Il vaccino dell'epatite B è responsabile di artralgia transitoria e poliartrite nell'1% degli adulti sottoposti a vaccinazione; la comparsa dei sintomi avviene 1-4 settimane post-immunizzazione. C'è inoltre qualche evidenza che il vaccino per l'Epatite B inneschi

l'artrite reumatoide in soggetti suscettibili; non ci sono dubbi che il beneficio dato dal vaccino, sia largamente superiore al rischio di contrarre l'AR (2,6).

Il vaccino per la rosolia, come l'infezione stessa, è causa di sintomi articolari acuti, specialmente nelle donne. I sintomi sono solitamente passeggeri; tuttavia, è stato suggerito che la vaccinazione potrebbe comportare importanti artropatie croniche. Risultati di un RCT indicano un'alta e significativa incidenza di manifestazioni articolari acute nei vaccinati rispetto al controllo; inoltre, i vaccinati mostravano un aumento di artralgia o artrite cronica rispetto al controllo. Di contro, un ampio studio di coorte non trovò evidenza di correlazione tra vaccinazione anti-rosolia e sintomi articolari persistenti in una popolazione femminile adulta (2,6).

L'installazione del bacillo Calmette-Guérin, vaccino contro la tubercolosi ma usato anche come immunomodulatore nella terapia del cancro, è seguita da artralgia nel 0,5-5% dei casi (2,6). Artrite settica viene descritta nel 0,4-0,8% dei casi. Evidenze radiologiche di sacroileiti sono state viste nel 20% dei casi e alcuni pazienti sono stati presentati con documentata spondilite anchilosante. Infine, il 90% dei paziente risponde bene ai FANS con un totale recupero in 6 mesi, caratteristica suggestiva di artrite reattiva (2).

Diuretici

I diuretici tiazidici e i diuretici dell'ansa (furosemide) sono la maggior causa di iperuricemia, risultante da una ridotta escrezione renale di acido urico. Per questo vengono imputati come causa di gotta, seppur in rari casi (2). Sono implicati in alcuni casi di LES farmaco-indotto (6).

Evidente in letteratura è la significativa riduzione della densità ossea data dai diuretici dell'ansa, che di conseguenza porta ad un aumentato rischio di frattura (10,11,30,32). Contribuiscono, inoltre, ad incrementare il rischio di caduta (4).

Lassativi

I lassativi da banco non sono solitamente considerati pericolosi. Tuttavia è risaputo che il loro uso cronico può modificare la concentrazione sierica di elettroliti per il loro elevato potere osmotico. Un case report (3) identifica una probabile relazione tra uso di lassativi, squilibrio elettrolitico e insorgenza di rhabdomiolisi.

Immunosoppressori e antireumatici

CICLOSPORINA E TACROLIMUS nel loro utilizzo a seguito di trapianto di organi (rene o cuore), possono contribuire allo sviluppo di iperuricemia post-trapianto. Un'indagine retrospettiva condotta negli USA ha mostrato un'incidenza di nuovi casi di gotta del 7,6% dopo trapianto renale, nell'arco di 3 anni. In particolare, i pazienti che assumono ciclosporina hanno maggiori probabilità di sviluppare gotta di quelli che assumono tacrolimus (2). Se usati singolarmente è raro che causino miopatie; è più probabile che manifestino effetti miotossici quando usati in concomitanza di statine o colchicina (8).

AZATIOPRINA

Si tratta di un farmaco immunosoppressore utilizzato nel trattamento di disturbi infiammatori intestinali (es. Morbo di Chron e colite ulcerosa). In letteratura sono ben documentate reazioni di ipersensibilizzazione all'azatioprina, caratterizzate da febbre, mialgia, artralgia e rash cutaneo. La reazione si verifica nel 2% dei pazienti con disturbi infiammatori intestinali. È inoltre risaputo che il farmaco peggiora la debolezza muscolare in soggetti con miastenia gravis.

In un articolo del 2006 (12), vengono descritti i casi di due pazienti con disturbi infiammatori intestinali trattati con azatioprina. Subito dopo l'inizio della terapia, i due pazienti svilupparono un'insolita ma intensa debolezza muscolare. Alla sospensione del farmaco, il miglioramento dei sintomi è stato immediato. Al tentativo di reintroduzione del farmaco, in entrambi i casi, i sintomi si sono ripresentati con intensità maggiore.

Il mancato riconoscimento di questa complicanza può risultare in un lungo periodo di debolezza muscolare per questi pazienti. La prognosi è eccellente nella misura in cui i sintomi si risolvono completamente alla sospensione del farmaco. La reintroduzione del farmaco dovrebbe essere intrapresa solamente in setting clinici attentamente supervisionati.

La PENICILLAMINA può determinare l'insorgenza di polimiositi e mistenia (0,6%). Migliorano dopo cessazione terapia, a volte necessari immunosoppressori (9).

CLOROCHINA E IDROSSICLOROCHINA (FARMACI ANTIMALARICI)

Quando prescritti ad elevati dosaggi, nel trattamento dell'artrite reumatoide, possono indurre miopatie e neuromiopatie, che si sviluppano in modo insidioso (non se ne ha evidenza nei primi 6 mesi di trattamento). I sintomi sono inizialmente lievi e possono essere mascherati da manifestazioni muscolo scheletriche del disturbo sottostante. La debolezza muscolare, non dolorosa, a livello appendicolare può diventare più severa col tempo (1). I livelli di creatin chinasi rimangono nella norma (9). Possono dare miopatia dopo prolungata assunzione ad elevati dosaggi (500 mg/giorno), a volte associata con neuropatia sensitiva. La prognosi è favorevole nei 3-6 mesi successivi alla sospensione del farmaco, ma il recupero può essere incompleto.

COLCHICINA

Dosaggi terapeutici per il trattamento della gotta per lunghi periodi possono portare allo sviluppo di miopatie prossimali a volte severe, in concomitanza a polineuropatie relativamente lievi. I sintomi comprendono debolezza prossimale, areflessia distale, perdita sensoriale ed elevati livelli sierici di creatin chinase. La rhabdomiolisi è rara a bassi dosaggi. Migliora 4-6 settimane dopo sospensione farmaco (1,9).

Corticosteroidi

È noto come l'uso prolungato di corticosteroidi sia la principale causa di osteoporosi secondaria (2,5,30,31,32). Gli effetti diretti su proliferazione e funzione delle cellule ossee e loro apoptosi sono i principali meccanismi coinvolti. Ne risulta un difetto sia quantitativo (perdita di massa) che qualitativo (riduzione della stabilità meccanica) (2), con conseguente aumentato rischio di frattura (10).

L'osso trabecolare è più suscettibile al loro effetto: per questo fratture vertebrali, costali e pelviche sono le più frequenti. Tuttavia, l'uso orale di corticosteroidi, porta anche ad un aumentato rischio di frattura d'anca (2). L'assunzione di 20 mg di prednisolone al giorno per 1 anno, riduce la densità ossea della colonna lombare del 21% (4). Suscettibilità individuale, esposizione sistemica al farmaco, età e stato menopausale aumentano il rischio di osteoporosi e di frattura (2). Le caratteristiche radiografiche non sono distinguibili dall'osteoporosi primaria (5).

Elevate dosi a livello sistemico sono un importante fattore di rischio per l'osteonecrosi avascolare. Nonostante la maggioranza delle necrosi avascolari sia di origine idiopatica o

traumatica, i professionisti devono prestare attenzione alla possibilità che ci si trovi di fronte ad un caso farmaco-correlato ogni qual volta che vengono prescritti corticosteroidi. Questi farmaci inducono l'accumulo di grasso nel midollo osseo, determinando ipertensione intraossea e ridotto flusso di sangue, e diminuiscono la formazione di cellule progenitrici da cui derivano gli osteoblasti. Questi meccanismi porterebbero a osteonecrosi secondaria (1,30). Colpisce soprattutto la testa del femore, spesso bilateralmente (2). La risonanza magnetica è più sensibile rispetto ad altri esami strumentali nell'evidenziare la necrosi (5). Pazienti con LES, trapianto di rene o AR, sono più suscettibili a osteonecrosi avascolare correlata all'uso di corticosteroidi (2). Fisioterapia e chirurgia sono le più comuni opzioni terapeutiche (1).

Numerosi casi di rapida distruzione articolare sono stati osservati soprattutto in pazienti che hanno ricevuto ripetute iniezioni di corticosteroidi; il danno articolare è visibile radiograficamente (5). Tuttavia, l'uso giudizioso di corticosteroidi intra-articolari (4 o meno iniezioni per articolazione all'anno), sembra portare a un basso rischio di danno articolare. D'altra parte però non vi è evidenza che i corticosteroidi intra-articolari prevengano la degradazione cartilaginea negli umani (2).

Possono determinare la formazione di calcificazioni periarticolari, visibili per molti mesi dopo iniezioni intra-articolari, in particolare nelle articolazioni delle dita. Queste lesioni sono solitamente asintomatiche e scompaiono col tempo. A livello dei dischi intervertebrali, invece, potrebbero accelerare la degenerazione dello spazio discale e causare calcificazioni locali, che possono risultare in un peggioramento del mal di schiena e compressioni nervose (5).

Le iniezioni intra-articolari possono, altresì, portare a forme di sinovite indotte da cristalli di corticosteroidi. Probabilmente, questi effetti sono più frequenti con l'utilizzo di cristalli di corticosteroidi poco solubili e a forma di ago, come il triamcinolone. Inoltre possono essere causa di artrite settica (2).

L'uso prolungato di glucocorticoidi può essere responsabile di una forma di miopatia indolore, caratterizzata da debolezza e atrofia della muscolatura prossimale, soprattutto del pavimento pelvico. Il disturbo solitamente si sviluppa in alcune settimane o mesi a seconda della dose e della natura del farmaco. La miopatia è rara a basse dosi di corticosteroidi (2,8). In terapie prolungate ad alti dosaggi, l'incidenza di disordini muscolari raggiunge il 50% dei soggetti (9). La diagnosi può essere difficoltosa in quanto

debolezza muscolare e atrofia sono caratteristiche comuni di molti disordini reumatici nei quali i corticosteroidi sono implicati. Evidenze in favore delle miopatie associate a cortisonici è la natura simmetrica e indolore della miopatia, senza alcun segno neurologico, elettroliti plasmatici, livelli normali di creatin chinasi e il miglioramento dopo adeguamento della terapia (2).

Assunzioni orali o parenterali, in particolare intra-articolari, sono la principale via di somministrazione nei casi di disordini tendinei associati a corticosteroidi. Sia quelli inalati che quelli ad uso topico possono essere raramente associati a tendinopatie. Tendinopatie achilleanche e patellari ammontano almeno al 70% dei casi pubblicati. Tuttavia è difficile identificare una relazione causale tra esposizione a corticosteroidi e tendinopatia, in quanto spesso sono presenti sottostanti fattori predisponenti (2).

Ci sono evidenze che l'applicazione topica di corticosteroidi, se adottata in modo continuo, può causare le medesime condizioni patologiche dell'assunzione per via sistemica (11).

Tutte le formulazioni di corticosteroidi sono state associate con l'interruzione della riparazione tissutale in pazienti in fase di recupero: tuttavia, esiste poca evidenza che quantifichi questo effetto. I corticosteroidi assunti precedentemente o entro 3 giorni dal trauma, in dosi equivalenti a prednisone 40mg o superiori, pongono il soggetto a rischio di una incompleta e debole riparazione tissutale (1).

Farmaci chemioterapici

FARMACI USATI IN TUMORI ORMONO-DIPENDENTI

L'uso di questi farmaci (tamoxifene, inibitori dell'aromatasi, deprivazione androgenica) porta ad ipogonadismo, che vede un aumento del turnover osseo, significativa perdita di massa ossea e aumentato rischio di frattura (2,14,30,31). Nel contesto della polifarmacologia e della popolazione anziana, gli agenti più rilevanti nell'affezione del metabolismo osseo sono gli inibitori dell'aromatasi. Dopo 2 anni di trattamento con anastrozolo, si evidenzia un significativo decremento della densità ossea di colonna e anca. Dopo 5 anni di trattamento, un'elevata incidenza di fratture osteoporotiche è associata ad anastrozolo, soprattutto a livello vertebrale (4).

ALTRI FARMACI CHEMIOTERAPICI

Il metotrexato aumenta il riassorbimento osseo e ne diminuisce la formazione. Nel suo uso per disturbi reumatici, sembra non intaccare la densità minerale ossea, probabilmente perché i dosaggi somministrati sono inferiori (4). La difficoltà nello stabilire una relazione causale tra anomalie scheletriche e terapia con metotrexato per disturbi reumatici sta anche nel fatto che il disturbo sottostante stesso predispone allo sviluppo di anomalie scheletriche (5).

Anche il ciclofosfamide inibisce il riassorbimento e la formazione ossei, arrestando la divisione cellulare dei preosteoblasti. L'ifosfamide ha, invece, azione indiretta: l'effetto nefrotossico del farmaco porta ad ipofosfatemia, con susseguente demineralizzazione ossea (5).

I farmaci chemioterapici come cisplatino, oxaliplatino, taxani e alcaloidi della vinca, possono indurre neuropatia periferica (1,14); di solito colpisce mani e piedi e può dare debolezza muscolare e dolore.

Inibitori della trascrittasi inversa

L'uso prolungato di zidovudina può indurre una particolare forma di miopatie mitocondriali reversibili, solitamente dolorose, con pronunciata atrofia. La debolezza muscolare affligge soprattutto la muscolatura prossimale. I livelli sierici di creatininchinase sono normali o lievemente innalzati (1,2,8,9). Questo disturbo differisce dalla miosite da HIV, nella quale il dolore è solitamente assente. La distinzione tra le due può comunque risultare impossibile (2). Compare 6-12 mesi dopo l'inizio della terapia; i sintomi migliorano entro circa 5 settimane dalla sospensione del farmaco (8). Il meccanismo sotteso è un'alterazione della DNA polimerasi nei mitocondri delle Cellule di Schwann, che va a compromettere la conduzione nervosa (1). Può causare rabdomiolisi (14).

Zalcitabina, didanosina e lamivudina possono determinare neuropatie, mentre Stavudina e fialuridina sono principalmente associate a neuropatia/miopia e acidosi lattica (1,8).

Farmaci che agiscono sul SNC

ANTIPSIKOTICI

Gli antipsicotici aumentano il rischio di caduta e quindi di frattura (10,11).

Sono inoltre associati a rari casi di miopatia e rabdomiolisi (9,15).

ANTIDEPRESSIVI

Antidepressivi e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina possono avere effetto sia sul sistema nervoso centrale (dizziness, sedazione e confusione) che effetti diretti sul metabolismo osseo, con conseguente aumento del rischio di caduta e di frattura (2,10,11,30,32).

Sembrano essere responsabili di alcuni casi di artrite infiammatoria (2) e rari casi di rabdomiolisi (14), soprattutto se assunti in associazione ad altri farmaci (15).

ANTIEPILETTICI

Fenitoina, fenobarbital e carbamazepina possono negativamente influenzare la qualità ossea aumentando il catabolismo della vitamina D, riducendo l'assorbimento di calcio a livello intestinale e compromettendo riassorbimento e formazione ossei. Un altro meccanismo proposto include l'alterazione nella produzione e/o nell'effetto di ormone paratiroideo e calcitonina. Il rischio di frattura in chi assume questi farmaci è aumentato del 29% (2, 5).

Nei pazienti sottoposti a prolungata terapia con anticonvulsivanti è possibile avere segni radiografici di osteomalacia (ridotta densità ossea, grossolani pattern trabecolari e pseudo fratture), iperparatiroidismo secondario e osteoporosi (5).

Possono aumentare il rischio di caduta (10,11).

Possono essere coinvolti nello sviluppo di lupus eritematoso sistemico e di capsulite adesiva (2).

Farmaci tiroidei

Ci sono evidenze di diretto coinvolgimento nel metabolismo del calcio, con conseguente aumento del riassorbimento osseo (4). Gli inibitori delle pompe protoniche, come l'omeprazolo, inibiscono la produzione e la secrezione di acido idroclorico da parte dello stomaco, mediatore dell'assorbimento intestinale di calcio, portando quindi ad un aumentato rischio di frattura.

Sono altresì coinvolti nell'insorgenza di lupus eritematoso sistemico, polimiositi e dermatomiositi (2).

Statine e fibrati

È noto come gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, comunemente denominati statine, e fibrati possano causare vari disordini muscolari, da mialgie o innalzamenti asintomatici della creatinichinasi (CK) fino a fatali rhabdomiolisi con mioglobinuria ed insufficienza renale acuta.

I dati circa l'incidenza di questi disturbi sono confusi, in parte a causa di definizioni poco chiare e lacunose dei diversi disturbi muscolari. L'incidenza della mialgia evidenziata in un unico RCT ammonta a 1,5-3%. Tuttavia, nella pratica clinica, i pazienti che lamentano dolore muscolare sembrano raggiungere il 10% (9). I sintomi possono comparire molte settimane o anni dopo l'inizio della terapia e generalmente cessano alla sospensione della stessa (2). Il reperto ecografico non è patognomonico di un problema indotto da farmaci, può al massimo evidenziare una miosite acuta (5).

Il meccanismo è poco chiaro ma si sospetta sia di tipo tossico e non infiammatorio(1,23). Sono stati ipotizzati: diminuzione dell'apporto di ossigeno e nutrienti ai muscoli, induzione o esacerbazione di un deficit di vitamina D o riduzione endogena di coenzima Q10, elemento critico nella produzione di energia (1). In particolare, uno studio (8) riporta una riduzione del 54% dei livelli di coenzima Q10.

Un articolo, poi, ha messo in evidenza l'associazione tra insufficienza di vitamina D e mialgia statine-indotta. 8 su 11 pazienti con mialgia indotta da statine, mostrarono un deficit di vitamina D. Alla sospensione della terapia con statine e somministrazione di vitamina D, 6 pazienti su 8 hanno riportato completa risoluzione dei sintomi e 2 un significativo miglioramento della mialgia in circa 3 mesi. 6 pazienti hanno successivamente ripreso la terapia con statine: in 4 casi, le statine sono state ben tollerate per almeno 6 mesi, senza ricomparsa di mialgia (16).

Tendinopatie e rotture tendinee possono correlare con l'uso di statine (1,2), con maggiore coinvolgimento degli arti inferiori, in particolare del tendine d'Achille. Queste lesioni sembrano essere più frequenti nelle donne (1). Sono state descritte anche rotture dei tendini dell'arto superiore (bicipite, polso o dita). La sospensione del farmaco può migliorare i sintomi di disordine tendineo nell'arco di 1-2 mesi (1,2).

Fattori di rischio sono: caratteristiche del paziente (età avanzata, sesso femminile, fragilità e costituzione minuta, predisposizione genetica e comorbidità), caratteristiche

del farmaco (effetti dose-dipendenti e comportamento idrofilo o lipofilo) e interazione tra farmaci. Il 60% dei casi di rhabdomiolisi indotta da statine è correlata ad interazione tra farmaci (15,22,24,25,26,28). I farmaci ipolipidemizzanti che possono interagire con le statine sono i fibrati (su tutti il gemfibrozil)(15,27) e la niacina. Farmaci non ipolipidemizzanti potenzialmente interagenti sono: ciclosporine, antibiotici macrolidi (eritromicina e claritromicina), antifungini azolici (itraconazolo, ketoconazolo, fluconazolo), antagonisti dei canali calcio, antidepressivi (nefazodone), inibitori proteasi HIV, varfarina, istamine, omeprazolo, amiodarone (15). Maggior cautela è da avere nei riguardi di soggetti a rischio più elevato: anziani, fragili, con comorbidità e polifarmacologia, o che ricevono elevati dosaggi di statine (19, 22,24,25,26,28).

Lo studio di Barter (18) mette in luce i rischi verso cui si andrebbe incontro se le statine divenissero un farmaco da banco. L'uso di statine in soggetti a basso rischio di eventi cardiovascolari potrebbe rendere i potenziali effetti avversi eccedenti rispetto al beneficio dato dell'assunzione del farmaco. L'uso non controllato di statine acquistabili senza ricetta, porterebbe inevitabilmente ad un aumento degli eventi avversi, dati soprattutto dall'interazione tra statine e altri farmaci. Inoltre si ridurrebbe la possibilità di identificare i soggetti ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Le statine sono i farmaci più comunemente studiati e riconosciuti come agenti mitotossici. Ciò è sicuramente funzione della loro grande prescrizione piuttosto che dell'elevata mitotossicità legata a questa classe di farmaci. Malgrado le statine siano di provata efficacia nella riduzione di complicanze cardiovascolari e mortalità, stime suggeriscono che più della metà dei pazienti sono non complianti con la terapia a distanza di 1 anno. Nonostante esistano ragioni multifattoriali, è stato evidenziato che la maggior parte dei pazienti sospendono la terapia a causa dei suoi effetti avversi (9).

Esistono per qualunque miopatia farmaco-indotta dei fattori di rischio modificabili e non modificabili. Quelli modificabili includono alcolismo, ipertrigliceridemia, interazioni farmacologiche e ipotiroidismo. Età avanzate, sesso femminile, costituzione minuta e insufficienza epatica/renale, sono fattori non modificabili.

Numerose misure preventive possono essere raccomandate prima di modificare una terapia, sospettata di indurre miopatia. La riduzione o il controllo dei fattori di rischio modificabili può essere la più importante. Anche integrazioni naturali di coenzima Q10 e correzione del deficit di vitamina D, possono migliorare la tollerabilità delle statine (1).

La maggiore incidenza di eventi avversi da fibrati è correlata all'uso di gemfibrozil (27). Nonostante l'ammontare di effetti avversi e miotossicità senza rhabdomiolisi sia lievemente più alta con gemfibrozil rispetto a fenofibrati, l'incidenza di rhabdomiolisi associata a gemfibrozil è 10 volte maggiore. Questo può essere imputato all'uso associato di gemfibrozil e statine, che aumenta il rischio di effetti avversi. Gemfibrozil può infatti aumentare le concentrazioni plasmatiche di cerivastatina, simvastatina, lovastatina e pravastatina, con minori effetti sulla fluvastatina. Fenofibrati non sono dimostrati significativamente influenti sulla farmacocinetica delle statine (17).

Altri farmaci ipolipemizzanti

EZETIMIBE

La revisione di Florentin M. *et al.* (20), riporta risultati contrastanti circa gli effetti avversi associati a somministrazione di ezetimibe. In alcuni casi il farmaco non risulta essere associato a miopatia o rhabdomiolisi se usato da solo o con statine; alcuni case report, d'altro canto, associano l'insorgenza di miopatia alla sua assunzione se associata ad altri farmaci e/o in presenza di comorbidità. I rari effetti avversi riscontrati sono comunque di lieve entità.

COLESTIRAMINA. Il farmaco riduce l'assorbimento intestinale di vitamina D. A lungo andare può portare a severa osteomalacia (4).

Tiazolinedioni

Sono farmaci usati per il trattamento del diabete mellito tipo 2. Spostano il tessuto adiposo da regioni viscerali al periferico sottocute, in modo da aumentare la suscettibilità all'insulina. Questo sembra aumentare il rischio di frattura nei pazienti che li assumono, per l'accumulo di tessuto adiposo nel midollo osseo a scapito di una ridotta funzionalità osteoblastica. In trial clinici di donne in pre-menopausa o post-menopausa, le pazienti trattate con pioglitazone e rosiglitazone, furono trovate avere una significativa riduzione della densità minerale ossea. Questa riduzione di densità ossea non fu trovata nei maschi. Le donne nel gruppo trattato con rosiglitazone andò incontro a più fratture dei soggetti trattati con due altri tipi di farmaci per il diabete: l'81% in più rispetto al trattamento con

metformina e il 113% in più rispetto a trattamento con glyburide (1). Il rischio di fratture aumenta nei pazienti che ne hanno fatto uso per almeno 12-18 mesi (4).

Dato che le fratture sono importante causa di morbidità, il terapista gioca un ruolo vitale nel vagliare eventuali casi di osteoporosi e nel prevenire le cadute in pazienti che assumono questi farmaci.

Antiartimici

CHINIDINA. Associato a vari tipi di artrite infiammatoria, escluse gotta e pseudogotta (2) e a lupus eritematoso sistemico (2, 7).

PROCAINAMIDE. Può essere coinvolto nell'insorgenza di LES (2,6,7) o di miopatia (8).

AMIODARONE. Può esercitare la sua azione andando a colpire le cellule di Schwann, comportando demielinizzazione e, quindi, neuropatia periferica (1). In rari casi può essere associato a miopatia (8) o rabdomiolisi (14). Può essere implicato in interazioni farmaco-farmaco se assunto in concomitante terapia con statine (15). Gonzales *et al.* nel loro articolo (7), riportano il caso di una paziente di 68 anni con caratteristiche cliniche di lupus eritematoso sistemico indotto da farmaci, dopo 5 anni di trattamento con amiodarone. La paziente si presenta con rash cutaneo generalizzato, artralgia ai quattro arti associata a difficoltà a deambulare. Il lupus indotto da amiodarone è un evento raramente riportato in letteratura.

Antipertensivi

IDRALAZINA (2,6,7) e METILDOPA (2) associati con condizioni cliniche assimilabili a lupus eritematoso sistemico.

Anticoagulanti

EPARINA. Studi sperimentali mostrano che l'eparina ha effetto negativo sul metabolismo osseo (1). Somministrata in grandi quantità (>15000 U/d), può indurre osteopenia e osteoporosi. I meccanismi possibilmente coinvolti sono: potenziamento attività osteoclastica, diminuzione attività osteoblastica, anomalie nel metabolismo della vitamina D (5). Il 2-3% dei pazienti che ricevono eparina non frazionata, sperimenteranno

sintomatiche fratture vertebrali e nel 30% ci sarà una significativa riduzione della massa ossea. Studi clinici controllati hanno dimostrato come l'uso prolungato di eparina a basso peso molecolare esponga i pazienti a minor rischio di sviluppare osteoporosi, rispetto a quelli che assumono eparina non frazionata (1). I farmaci anticoagulanti sono coinvolti nello sviluppo di vari tipi di artriti infiammatorie, escluse gotta e pseudogotta (2).

ANTAGONISTI VITAMINA K. Associati ad effetti sul metabolismo osseo, col conseguente aumentato rischio di fratture vertebrali (4). Tra gli antagonisti della Vitamina K, la varfarina può essere implicata in interazioni farmaco-farmaco se assunto in concomitante terapia con statine (15).

Farmaci anti-infiammatori non steroidei

Recenti report incriminanti i FANS nell'accelerare il deterioramento dell'anca e del ginocchio, spiegano come l'overuse meccanica di un'articolazione è resa meno dolorosa dal farmaco; i dati rimangono però inconsistenti. Tuttavia, un recente studio prospettico evidenzia come un prolungato uso di diclofenac, a differenza di ibuprofene, naprossene e piroxicam, è associato in un aumento 2 volte maggiore della progressione dell'osteoartite di anca e ginocchio (2,29).

Studi recenti mostrano un aumentato numero di fratture in pazienti trattati con FANS. Non sono stati dimostrati effetti diretti sulla densità ossea, ma questi farmaci sembrerebbero esporre il paziente ad un aumentato rischio di caduta (4).

Bifosfonati

I bifosfonati inibiscono la normale mineralizzazione ossea: lavorano per rallentare la perdita di osso inibendone il riassorbimento, ma possono permanere zone di osso vecchio o danneggiato che normalmente vengono eliminate dal turnover cellulare. Inoltre possono portare a cambiamenti nella mineralizzazione che rendono l'osso più fragile, ridurre la vascolarizzazione e alterare i normali pattern di legami collagene crociati.

Possono essere associati ad osteomalacia (5) o fratture da stress (2). Infatti, l'uso prolungato di bifosfonati (mediana 7 anni) è associato a un aumentato rischio di rare forme di fratture femorali (subtrocanteriche e diafisarie), in assenza di traumi o con traumi di lieve entità (21).

Su 310 casi di fratture atipiche femorali, 291 individui hanno assunto bifosfonati per più di 5 anni. Molti pazienti (70%) riferiscono di aver avuto dolore alla coscia o all'inguine settimane o mesi antecedenti alla frattura. Alcuni di questi pazienti sono andati incontro a frattura anche dell'arto controlaterale. Il dolore alla coscia o all'inguine potrebbe essere preso in considerazione come segno d'allarme.

Un uso prolungato di acido pamidronico e zoledronico (bifosfonati) in pazienti con cancro può portare a osteonecrosi della mandibola. Esistono numerosi casi simili osservati in pazienti facenti prolungato uso orale di aminobifosfonati (in particolare acido alendronico) per l'osteoporosi. La prevalenza per questo raro evento avverso è 0.0004-0.04% per l'assunzione orale e 1-10% per l'assunzione via endovenosa (5).

Ciò nonostante, il rischio di interazione farmacologica di tutti i comuni farmaci antiosteoporotici è basso e clinicamente irrilevante. Una preesistente polifarmacologia non può mai giustificare l'omissione del trattamento per l'osteoporosi, se indicato, soprattutto in pazienti ad elevato rischio di frattura (4).

CHECKLIST DEI FARMACI CITATI NELLA LETTERATURA ESAMINATA

CLASSE FARMACOLOGICA	PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE IN ITALIA	POSSIBILI EFFETTI AVVERSI SUL SISTEMA MUSCOLOSCHIELETRICO
Antibiotici chinolonici di prima generazione	Acido nalixidico	Ac Nalixidico Ecobi	Artropatie non erosive AAII (artralgia +/- mialgia; artropatie diabetanti e versamento non comuni) Mialgia tossica Capsulite adesiva Tendinopatie e rotture tendinee (> tendine d'Achille)

Fluorochinoloni	Tutti i farmaci della famiglia possono dare questi eventi avversi		Artropatie non erosive AAII (artralgia +/- mialgia; artropatie disabilitanti e versamento non comuni) Mialgia tossica Capsulite adesiva Tendinopatie e rotture tendinee (> tendine d'Achille)
	Ofloxacina Pefloxacina	Flobacin, Oflocin, Exocin Peflacin, Peflox	Tendinopatie e rotture tendinee (> tendine d'Achille)
Altri farmaci antibiotici	Minociclina	Minocin	LES: febbre, rigidità mattutina, mialgia, poliartralgia e una tipica artrite simmetrica
Farmaci antitubercolari	Etambutolo	Etapiam, Miambutol	Gotta (+ iperuricemia) LES Neuropatia periferica Capsulite adesiva
	Pirazinamide	Piraldina	Gotta (+ iperuricemia) Artralgia (- iperuricemia) LES
	Isoniazide	Isoniazide Ecobi, Nicozid, Nicizina	Neuropatia periferica Capsulite adesiva
Citochine	Interferone-alfa	Roferon A, Intron A, Alfaferone, Biaferone	Artralgia Poliarriti pseudo reumatoidi Polimiositi e miastenia
	Interferone-beta	Avonex, Rebif, Betaferon	Artriti infiammatorie Dermatomiositi
	Aldesleuchina	Proleukin	Artrite reumatoide Artrite psoriasica Spondilite anchilosante Sindrome di Reiter
	Anti TNFalfa	Adalimumab	Mialgia LES
Vaccini	Epatite B		Artralgia transitoria Poliartrite
	Rosolia		Sintomi articolari acuti Artropatie croniche
	Calmette-Guérin		Artralgia Artrite settica Sacroileiti

Diuretici dell'ansa	Furosemide	Lasix	Gotta LES ↑ rischio di caduta ↑ rischio di frattura
Immunosoppressori	Ciclosporina	Sandimmun	Gotta
	Tacrolimus	Prograf	Gotta
	Azatioprina	Azatioprina Hexal, Immunoprin, Azafor	Reazioni da ipersensibilizzazione (febbre, mialgia, artralgia e rash cutaneo) Debolezza muscolare (a volte intensa)
Antireumatici	Penicillamina	Pemine	Polimiositi Miastenia
	Clorochina	Clorochina	Miopatie Neuromiopatie
	Idrossiclorochina	Planquenil	Miopatie Neuromiopatie
	Colchicina	Colchicina Lirca	Miopatie prossimali (a volte severe) + polineuropatie: debolezza prossimale, areflessia distale, perdita sensoriale Possibile rabdomiolisi a dosaggi elevati
Corticosteroidi	Tutti i farmaci della famiglia possono dare questi eventi avversi		Osteoporosi secondaria (perdita di massa ossea e ↓ della stabilità meccanica) e ↑ rischio di frattura Osteonecrosi avascolare Miopatia non dolorosa con debolezza e atrofia della muscolatura prossimale (> pavimento pelvico) Alterazione della riparazione tissutale
	Iniezioni intra-articolari		Danno articolare Sinovite da cristalli Artrite settica Disordini tendinei
Farmaci chemioterapici	Tamoxifene	Nolvadex, Tamoxene	Aumento turnover osseo
	Inibitori Aromatasi	Anastrozolo	Significativa perdita di

	Deprivazione androgenica		massa ossea (soprattutto colonna e anca) ↑ rischio di frattura
	Metotrexato	Metotrexato Mayne	↑ riassorbimento osseo ↓ formazione
	Ciclofosfamide	Endoxan Baxter	↑ riassorbimento osseo ↓ formazione
	Ifosfamide	Holoxan	Demineralizzazione ossea secondaria a nefrotossicità
	Cisplatino	Cisplatino, Platamine	Neuropatia periferica (debolezza e dolore muscolare a livello di mani e piedi)
	Oxaliplatino	Eloxatin	
	Taxani		
	Alcaloidi della vinca		
Inibitori della trascrittasi inversa	Zidovudina	Retrovir	Miopatie solitamente dolorose con pronunciata atrofia e debolezza prossimale Possibile rabdomiolisi
	Zalcitabina		Neuropatia
	Didanosina	Videx	
	Lamivudina	Zeffix, Epivir	
	Stavudina	Zerit	Miopatie/neuropatie associate ad acidosi lattica
Fialuridina			
Antipsicotici	Tutti i farmaci della famiglia possono dare questi eventi avversi		↑ rischio di caduta e frattura Raramente miopatia e rabdomiolisi
Antidepressivi	Tutti i farmaci della famiglia possono dare questi eventi avversi		↑ rischio di caduta e frattura Artrite infiammatoria Raramente rabdomiolisi
Antiepilettici	Fenitoina	Dintoina, Aurantin	Osteoporosi Osteomalacia ↑ rischio di caduta
	Fenobarbital	Gardenale	
	Carbamazepina	Carbamazepina, Tegretol	
Farmaci tiroidei	Omeprazolo	Antra, Losec, Omeprazen	↑ riassorbimento osseo ↑ rischio di frattura LES Polimiositi e dermatomiositi
Statine	Tutti i farmaci della famiglia possono dare questi eventi avversi		Miopatie e rabdomiolisi Tendinopatie e rotture tendinee (> tendine d'Achille)

Fibrati	Gemfibrozil	Gemfibrozil	Possibile rabdomiolisi
Altri farmaci ipolipemizzanti	Ezetimibe	Ezetrol	Lievi effetti miotossici
	Colestiramina	Questran	Osteomalacia
Tiazolinedioni	Rosiglitazone	Avandia	↓ densità ossea
Antiaritmici	Chinidina	Chinteina, Ritmocar	Artrite infiammatoria LES
	Procainamide	Procainamide	LES Miopatia
	Amiodarone	Amiodar	Neuropatia periferica Raramente miopatia e rabdomiolisi
Antipertensivi	Idralazina	Idralazina	LES
	Metildopa	Aldomet	LES
Anticoagulanti	Eparina	Eparina sodica	Osteopenia Osteoporosi Artriti infiammatorie
	Varfarina	Coumadin	↑ rischio di fratture vertebrali
FANS	Tutti i farmaci della famiglia possono dare questi eventi avversi		↑ rischio di caduta e fratture
	Diclofenac	Voltaren, Diclorem	Progressione osteoartite anca a ginocchio
Bifosfonati	A. pamidronico	Amidrox	Osteomalacia e fratture da stress ↑ rischio di atipiche fratture femorali
	A. zoledronico	Aclasta	Osteonecrosi della mandibola (in pz con cancro)

CONCLUSIONI

In ragione dell'ampio spettro di disordini muscoloscheletrici correlati all'uso di farmaci e della vasta gamma di farmaci incriminati, ciascun sintomo o sindrome dovrebbero essere guardati come possibilmente legati ad un trattamento farmacologico. Inoltre, l'informazione del paziente assieme ad appropriate misure preventive e/o di monitoraggio dovrebbero essere considerati da chi prescrive farmaci e da ciascun professionista sanitario che prenda in carico un paziente che li assume.

Con l'aumento dell'uso di farmaci prescritti e da banco, è verosimile che queste condizioni indotte da medicinali verranno viste con frequenza crescente. Queste condizioni producono un ampio range di segni e sintomi. Importante per il fisioterapista è revisionare la storia medica del paziente per avere informazioni rilevanti circa i farmaci assunti e per determinare se c'è una correlazione temporale tra i regimi terapeutici e l'insorgenza dei sintomi.

Gli eventi avversi riportati in letteratura sono spesso limitati ad assunzioni monoterapiche, non tenendo conto della vasta varietà di interazioni farmacologiche che spesso sussistono nella pratica clinica. Importante quindi rimanere in allerta quando ci troviamo di fronte a soggetti che assumono politerapie, soprattutto se di età avanzata, in quanto una Red Flag da farmaci potrebbe essere in agguato.

Il prendersi cura della persona assistita in modo completo da parte del fisioterapista, include l'accurata ricerca della storia farmacologica del paziente e l'identificazione dei farmaci con il maggior rischio di effetti avversi significativi.

BIBLIOGRAFIA

1. Riche D.M., Cleary J.D., Travis King S. *Medication-induced adverse effects: important concepts for the hand therapist*. J Hand Ther. 2010 Apr-Jun;23(2):230-6; quiz 237. doi: 10.1016/j.jht.2009.12.001. Epub 2010 Mar 1.
2. Bannwarth B. *Drug-induced musculoskeletal disorders*. Drug Safety. 2007; 30(1): 27-46
3. Merante A., Gareri P., Marigliano N.M., De fazio S., Bonacci E., Torchia C., Russo G., Lacroce P., Lacava R., Castagna A., De Sarro G., Ruotolo G. *Laxative-induced rbdomyolysis*. Clinical Investigation in Aging. 2010; 6: 71-73
4. Gosch M., Jeske M., Kammerlander C., Roth T. *Osteoporosis and polypharmacy*. Z Gerontol Geriar. 2012; 45: 450-454
5. Sidhu H.S., Venkatanarasimha N., Chatnagar G., Vardhanabhuti V., Fox B.M., Suresh S.P. *Imaging features of therapeutic drug-induced musculoskeletal abnormalities*. RadioGraphics. 2012; 32(1): 105-127
6. Mor A., Pillinger M.H., Wortmann R.L., Mitnick H.J. *Drug-induced arthritic and connective tissue disorders*. Semin Arthritis Rheum. 2008; 38: 249-264
7. Gonzalez F.F., Miranda S., Santiago Casiano M., Nieves J., Adorno E., Gonzales R.F. *An unexpected side-effect of commonly used drug*. Bol Asoc Med PR. 2013; 105(3): 50-52
8. Dalakas M.C. *Toxic and drug-induced myopathies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009; 80: 832-838
9. Valiyil R., Christopher-Stine L. *Drug-related myopathies of which the clinician should be aware*. Curr Rheumatol Rep. 2010; 12: 213-220
10. Abrahamsen B., Brixen K. *Mapping the prescriptiome to fractures in men – a National analysis of prescription history and fracture risk*. Osteoporos Int. 2009; 20: 585-597
11. Kabata T., Shimanuki Keito, Schimanuki Kiichi, Tsuchiya H. *Osteonecrosis of the femoral head and glaucoma caused by topical corticosteroid applications*. Mod Rheumatol. 2011; 21: 706-709
12. Kardhadkar A.S., Schwartz H.J., Arora M., Dutta S.K. *Severe muscular weakness – An unusual adverse effect of azathioprine therapy*. J Clin Gastroenterol. 2006; 40(7): 626-628
13. Aksnes L.H., Bruland O.S. *Some musculoskeletal sequelae in cancer survivors*. Acta Oncologica. 2007; 46: 490-496

14. Melli G., Chaundhry V., Cornblath D.R. *Rhabdomyolysis – An evaluation of 475 hospitalized patients*. *Medicine*. 2005; 84: 377-385
15. Chatzizisis Y.S., Koskinas K.C., Misirli G., Vaklavas C., Hatzitolius A., Giannoglou G.D. *Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy*. *Drug Saf*. 2010; 33(3): 171-187
16. Lee P., Greenfield J.R., Campbell L.V. *Vitamin D insufficiency – a novel mechanism of statin-induced myalgia?* *Clinical Endocrinology*. 2009; 71: 154-156
17. Alsheikh-Ali A.A., Kuvin J.T., Karas R.H. *Risk of adverse events with fibrates*. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 935-938
18. Barter P.J., Rye K. *The argument against the appropriateness of over-the-counter statins*. *Circulation*. 2006; 114: 1315-1320
19. Vasudevan A.R., Hamirani Y.S., Jones P.H. *Safety of statins: effects on muscle and the liver*. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2005; 72(11): 990-1001
20. Florentin M., Liberopoulos E.N., Elisaf M.S. *Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know*. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(1): 88-96
21. Kuehn B.M. *Prolonged bisphosphonate use linked to rare fractures, esophageal cancer*. *JAMA*. 2010; 304(19): 2114-5
22. Bays H. *Statin safety: an overview and assessment of the data – 2005*. *Am J Cardiol*. 2006; 97[suppl]: 6C-26C
23. Corsini A. *Statin-related muscle complaints: an underestimated risk*. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2005; 19: 379-381
24. Bellosta S., Paoletti R., Corsini A. *Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions*. *Circulation*. 2004; 109: 50-57
25. Bitzur R., Cohen H., Kamari Y., Harats D. *Intolerance to statins: mechanism and management*. *Diabetes Care*. 2013; 36[suppl]: S325-S330
26. Gillett R.C., Norrell A. *Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity*. *Am Fam Physician*. 2011; 83(6): 711-716
27. Law M., Rudnicka A.R. *Statin safety: a systematic review*. *Am J Cardiol*. 2006; 97[suppl]: 52C-60C
28. Zarowitz B.J. *Are statin safe?* *Geriatric Nursing*. 2007; 28(4): 212-217
29. Solomon D.H., Rassen J., Glynn R., Lee J., Levin R., Schneeweiss S. *The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis*. *Arch Intern Med*. 2010; 170(22): 1968-1978

30. Bollerslev J., Harris S.T., Leder B.Z. *Medicine and bone loss*. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(4): 33A-4A

31. Guise T.A. *Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy*. The Oncologist. 2006; 11: 1121-1131

32. Cauley J.A., Fullman R.L., Stone K.L., Zmuda J.M., Bauer D.C., Barrett-Connor E., Ensrud K., Lau E., Orwoll E.S. *Factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men*. Osteoporos. Int. 2005; 16: 1525-1537

Per la stesura della checklist:

Prontuario commentato – Farmaci di classe A-C e H soggetti a prescrizione medica. Edito da *Dialogo sui farmaci srl*, iscritto al Roc n.8015 del 06/11/2002. Distributore autorizzato Evidentia Medica srl.