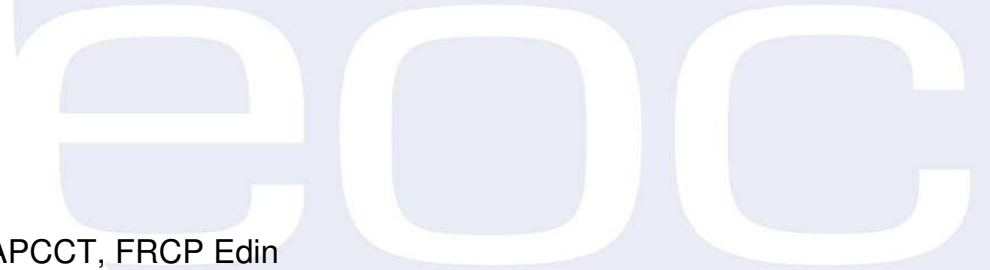




Ente Ospedaliero Cantonale

Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana

# L'effetto dell'assunzione di farmaci sui 5 sensi



Prof. Dr. med. Alessandro Ceschi, M.Sc., EuCP, FEAPCCT, FRCP Edin  
FMH Farmacologia e tossicologia clinica  
FMH Medicina interna generale

*Primario e Direttore medico e scientifico ISFSI  
Presidente Commissione terapeutica EOC*



USZ Universitäts  
Spital Zürich



# Introduzione

- È noto che l'invecchiamento è associato a una riduzione della sensibilità di:
  - Vista
  - Udito
  - Gusto
  - Olfatto
  - Tatto
  - Propriocezione
  - Funzione vestibolare
- Il declino delle funzioni sensoriali è tipicamente osservato > **60 anni**
- Il declino sensoriale non è generalizzato a tutte le modalità sensoriali e può colpire una modalità risparmiando altre

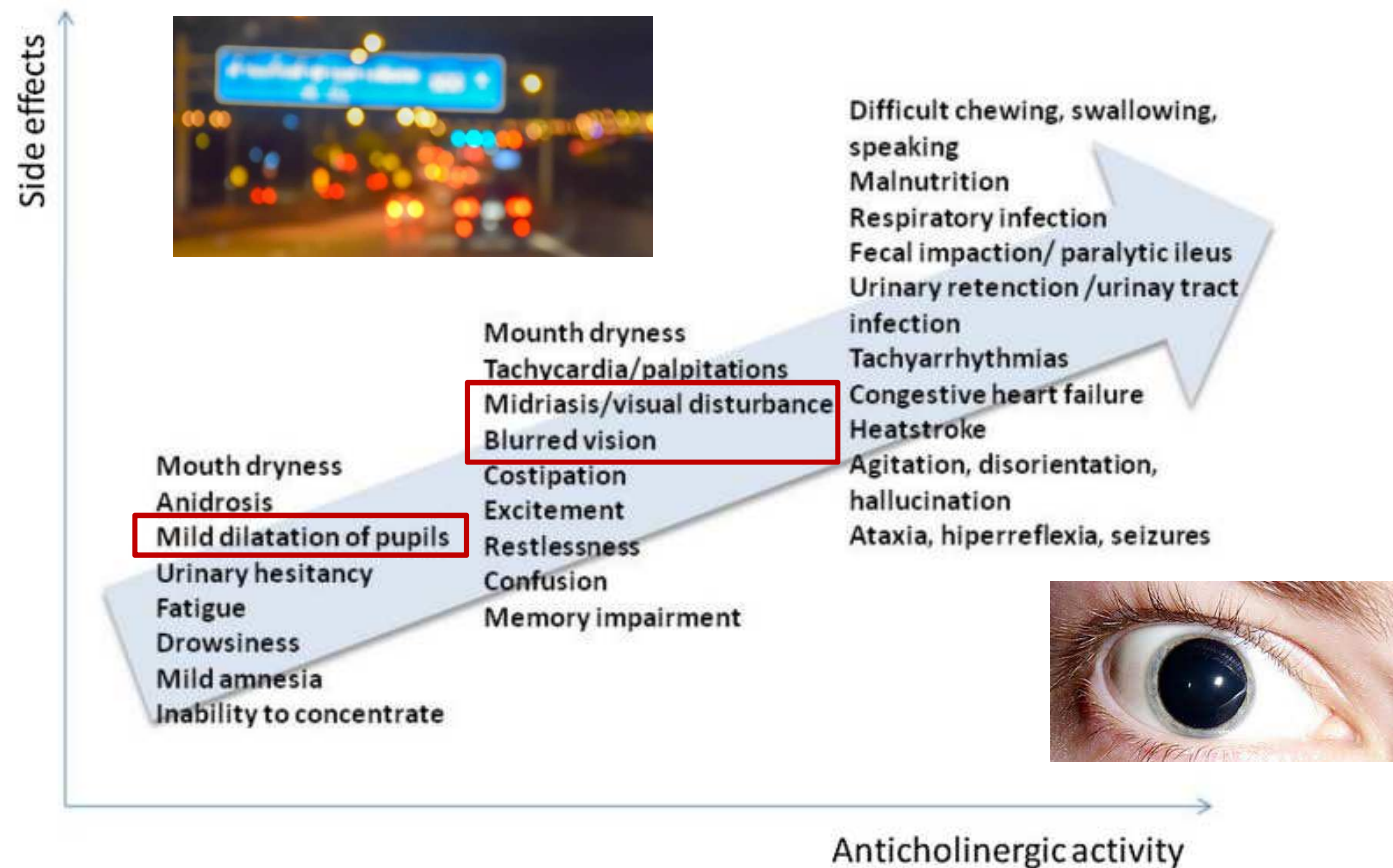
Neuroscience. 2021 Jun 1;464:53-58.

# Vista

- Negli anziani, la disabilità visiva è una delle principali problematiche → limitazioni nello svolgimento delle normali attività quotidiane
- Cause più comuni negli anziani: degenerazione maculare senile, glaucoma, cataratta e retinopatia diabetica
- Le cause di tale disabilità possono essere in generale rappresentate da:
  - traumi oculari
  - malattie oculari
  - errori di rifrazione
  - **farmaci**

# Vista – Farmaci con attività anticolinergica

Visione offuscata  
Diplopia  
Midriasi  
Cicloplegia  
↑ pressione oculare



Aging Clin Exp Res. 2016 Feb;28(1):25-35.

# Vista – Farmaci con attività anticolinergica

## Cardiovascular system

Diuretics

Furosemide

Drugs with vasodilating effects

Isosorbide dinitrate, nifedipine

Antiarrhythmics

Quinidine, procainamide, digoxin, disopyramide

## Respiratory system

Bronchodilators

Ipratropium, theophylline

## Neurological system

Antidepressant

Amitriptyline, imipramine, trimipramine, paroxetine, clomipramine, protriptyline, nortriptyline

Antipsychotics

Promazine, chlorpromazine, thioridazine, olanzapine, clozapine, thiothixene, prochlorperazine, fluphenazine, doxylamine

Antiparkinson

Benztropine, biperiden, ethopropazine

Anxiolytics

Alprazolam, oxazepam, flurazepam

## Gastrointestinal system

Antispasmodics

Belladonna alkaloids, dicycloverine, methscopolamine, bromide, propantheline, hyoscyamine, pirenzepine

Antidiarrheals

Loperamide, otilonium bromide

Antacids

Cimetidine, ranitidine

Aging Clin Exp Res. 2016 Feb;28(1):25-35.

# Vista – Farmaci con attività anticolinergica

Genitourinary tract	
Antispasmodics	Oxybutynin, flavoxate, dicyclomine, tolterodine
Antihistamines	Diphenhydramine, chlorphenamine, clemastine, mepyramine, promethazine, brompheniramine, cyproheptadine, loratadine, desloratadine, dexchlorpheniramine, diphenhydramine, fexofenadine, tripeleennamine, triprolidine, clemastine, pyrilamine
Muscle relaxants	Cyclobenzaprine, orphenadrine
Miscellaneous	Cyclizine, codeine, glutethimide, pethidine

---

Aging Clin Exp Res. 2016 Feb;28(1):25-35.

# Farmaci con attività anticolinergica

## Anticholinergic Burden Scale (ACB)<sup>9</sup>

A total score of three or more is considered clinically relevant

→ Prevedere il rischio di eventi avversi a carico del SN (periferico e centrale)

→ Ridurre il rischio di effetti negativi cerebrali e non:

- ✓ declino cognitivo
- ✓ delirium
- ✓ cadute
- ✓ performance fisica
- ✓ mortalità

→ Ottimizzare la polifarmacoterapia

Aging Health 2008;4(3):311–320  
Update 2012 (Aging Brain Program, Indiana University Center  
for Aging Research)

\*From [NHS Scotland Polypharmacy Guidance Oct 2012](#)

# Vista – Eventi avversi specifici oftalmologici

- Depositi corneali

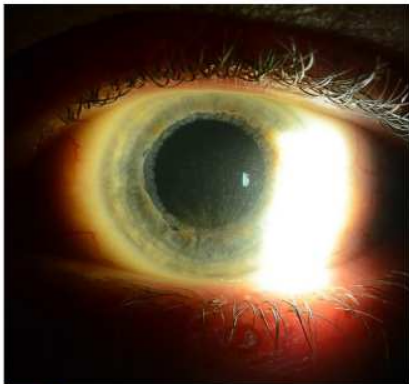


Figure 1 Amiodarone-induced vortex keratopathy.

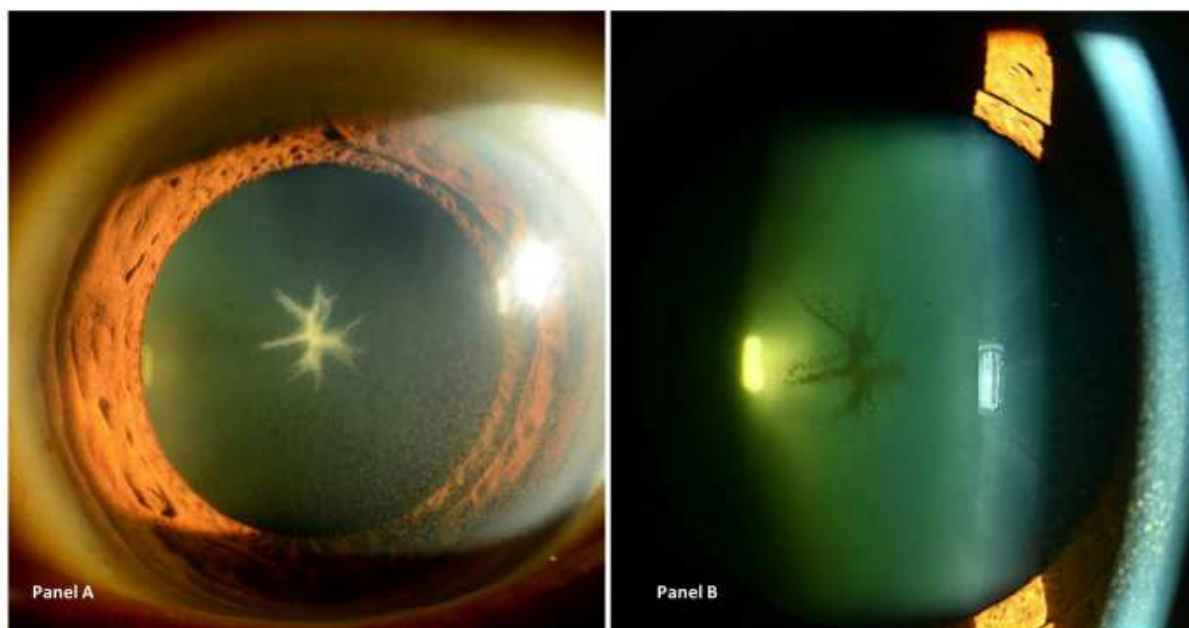
	Epithelium	Stroma	Endothelium
Drug-related deposits	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Amiodarone</li> <li>▶ Suramin</li> <li>▶ Antimalarial drugs (amodiaquine, chloroquine, hydroxychloroquine, quinacrine, tafenoquine)</li> <li>▶ Chlorpromazine</li> <li>▶ Amantadine</li> <li>▶ Tamoxifen</li> <li>▶ AINS (naproxen, ibuprofen, indomethacin)</li> <li>▶ Gold salts</li> <li>▶ Clarithromycin</li> <li>▶ Vandetanib</li> <li>▶ Osimertinib</li> <li>▶ Cytarabine arabinoside</li> <li>▶ Belantamab-mafodotin</li> <li>▶ Topical fluoroquinolones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Chlorpromazine</li> <li>▶ Rifabutin</li> <li>▶ Gold salts</li> <li>▶ Indomethacin</li> <li>▶ Clofazimine</li> <li>▶ Isotretinoin</li> <li>▶ Vandetanib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Chlorpromazine</li> <li>▶ Rifabutin</li> </ul>

BMJ Open Ophthalmol. 2022 Mar 25;7(1):e000943.



# Vista – Eventi avversi specifici oftalmologici

## Depositi corneali

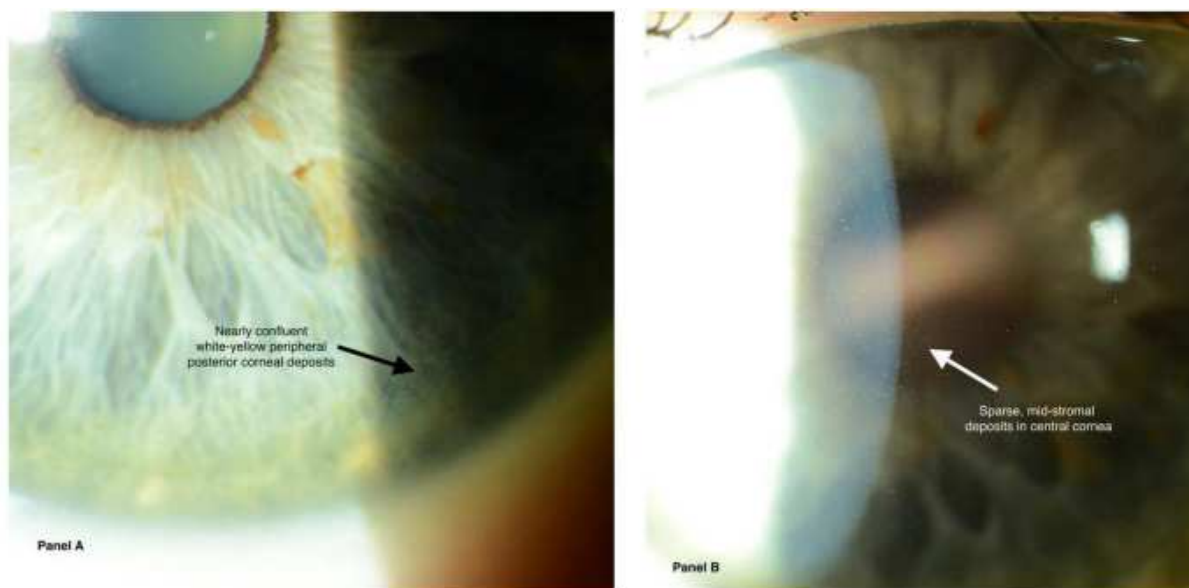


**Figure 2** Stellate anterior subcapsular cataract and diffuse pigmented corneal deposits secondary to chlorpromazine, seen on slit lamp examination using diffuse (panel A) and focal (panel B) illumination.

BMJ Open Ophthalmol. 2022 Mar 25;7(1):e000943.

# Vista – Eventi avversi specifici oftalmologici

## Depositi corneali



**Figure 3** (A) Peripheral corneal deposits secondary to rifabutin. (B) Mid-stromal deposits in central cornea secondary to rifabutin.

BMJ Open Ophthalmol. 2022 Mar 25;7(1):e000943.

# Udito

- La perdita dell'udito è un disturbo cronico comune, soprattutto negli anziani
- La prevalenza della perdita dell'udito, definita dall'audiometria, aumenta costantemente con l'età:
  - 3% - età tra 21 e 34
  - 6% - età tra 35 e 44
  - 11% - età tra 44 e 54
  - 25% - età tra 55 e 64
  - 43% - età tra 65 e 84

UpToDate®

# Udito

La perdita dell'udito può essere classificata in tre tipi:

- **Neurosensoriale**, che coinvolge l'orecchio interno, la coclea o il nervo acustico
- **Conduttivo**, che coinvolge qualsiasi causa che in qualche modo limita l'accesso del suono esterno all'orecchio interno
- **Perdita mista**, che è una combinazione di ipoacusia conduttiva e neurosensoriale

# Udito

Conductive
<b>Outer-ear causes</b>
Congenital microtia or atresia
External otitis
Trauma
Squamous cell carcinoma
Exostosis
Osteoma
Psoriasis
Cerumen
<b>Middle-ear causes</b>
Congenital atresia or ossicular chain malformation
Otitis media
Cholesteatoma
Otosclerosis
Tympanic membrane perforation
Temporal bone trauma
Glomus tumors

Sensorineural
<b>Inner-ear causes</b>
Hereditary hearing loss
Congenital viral infections
Congenital malformations
Presbycusis
Meningitis
Thyrotoxicosis
Viral cochleitis
Ototoxic drugs
Otologic surgery
Meniere disease
Noise exposure
Barotrauma
Penetrating trauma
Acoustic neuroma
Meningioma
Autoimmune disease
Multiple sclerosis
Cerebrovascular ischemia
Arnold-Chiari malformation
Otosyphilis

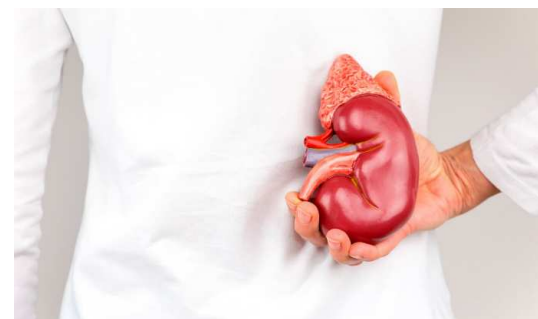


# Udito

- Numerosi farmaci ototossici (e metalli pesanti) possono causare la perdita dell'udito
  - Aminoglicosidi (Amikacina, Gentamicina, Neomicina, Streptomicina, Tobramicina)
  - Vancomicina
  - Eritromicina
  - Diuretici dell'ansa
  - Antimalarici
  - Cisplatino
  - Sildenafil
  - Cocaina
- Perdita dell'udito da antibiotici o chemioterapici: inizia solitamente alle alte frequenze → con l'uso continuato, diventa più pronunciata. Può anche continuare a peggiorare dopo la sospensione del farmaco
- Perdita uditiva neurosensoriale associata a antibiotici o chemioterapici: permanente

## Udito - Aminoglicosidi

- Tutti gli aminoglicosidi orali sono ototossici:  
**cocleotossicità** gentamicina > tobramicina > amikacina > neomicina
- Alcuni aminoglicosidi sono più vestibolotossici che cocleotossici
- Attenzione alle formulazioni ototopiche (gentamicina, tobramicina e neomicina), soprattutto se c'è una lesione timpanica!
- Altri antibiotici orali che possono causare ototossicità:  
eritromicina, tetraciclina, vancomicina



# Udito – Cisplatino e altri chemioterapici

- È noto che molti agenti chemioterapici causano la perdita dell'udito
- La peggiore ototossicità si verifica con il **cisplatino**
- Altri farmaci comunemente usati che possono dare ototossicità sono:
  - fluorouracile
  - bleomicina
  - mostarde azotate (ciclofosfamide, ifosfamide, clorambucile, melfalan, estramustina)



## Udito – Altri farmaci

### → **Inibitori della fosfodiesterasi 5**

In un ampio campione di popolazione, l'uso di sildenafil è stato associato a perdita improvvisa dell'udito (solitamente unilaterale, associata a tinnito e vertigini)  
Perdita dell'udito è stata segnalata anche con tadalafil o vardenafil

### → **Farmaci antimalarici**

Anche i farmaci antimalarici, come il chinino e la cloroquina, possono causare perdita dell'udito neurosensoriale e acufeni ma questi effetti sono generalmente reversibili

### → **Diuretici dell'ansa**

I diuretici dell'ansa possono causare perdita temporanea dell'udito e tinnito

# Udito – FANS

## Evidenze preliminari

Studio osservazionale su uomini → uso regolare di aspirina, paracetamolo o FANS (≥2 volte/settimana) a dosi standard → **aumento del rischio di perdita dell'udito**, nei soggetti con < 50 anni

Am J Med. 2010 Mar;123(3):231-7.

Risultati simili sono stati riscontrati nelle donne per il paracetamolo e l'ibuprofene, ma non per l'aspirina

Am J Epidemiol. 2012 Sep 15;176(6):544-54.



ASA  
≥ 6 – 8 g/die  
reversibile

### Acid-Base and Electrolyte Disturbances

- Anion gap increased
- Respiratory alkalosis (predominates early)
- Metabolic acidosis
- Respiratory acidosis (late, grave prognosis)
- Metabolic alkalosis (vomiting)
- Hyponatremia or hypernatremia
- Hypokalemia

### Central Nervous System

- Tinnitus
- Diminished auditory acuity
- Vertigo
- Hallucinations
- Agitation
- Hyperactivity
- Delirium
- Stupor
- Coma
- Lethargy
- Convulsions
- Cerebral edema
- Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

### Coagulation Abnormalities

- Hypoprothrombinemia
- Inhibition of factors V, VII, and X
- Platelet dysfunction

### Gastrointestinal

- Nausea
- Vomiting
- Hemorrhagic gastritis
- Decreased motility
- Pylorospasm

### Hepatic

- Abnormal liver enzymes
- Altered glucose metabolism

### Metabolic

- Diaphoresis
- Hyperthermia
- Hypoglycemia
- Hyperglycemia
- Hypoglycorrachia
- Ketonemia
- Ketonuria

### Pulmonary

- Hyperpnea
- Tachypnea
- Respiratory alkalosis
- Acute lung injury

### Renal

- Tubular damage
- Proteinuria
- NaCl and water retention
- Hypouricemia

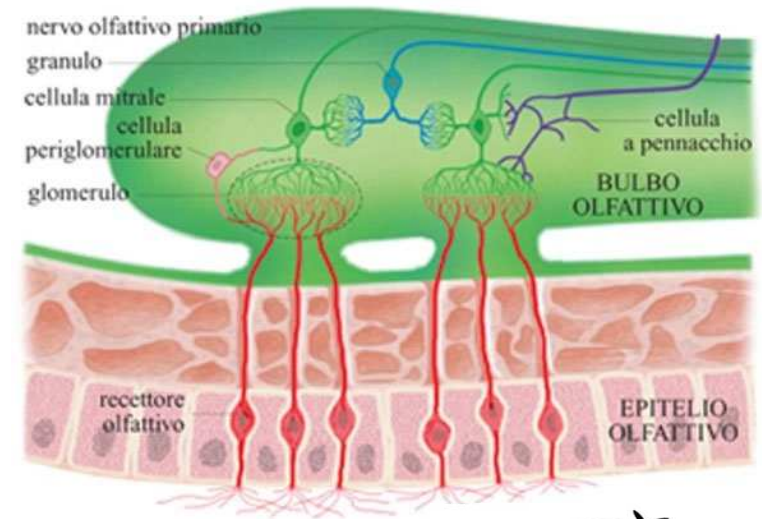
xy



xx



# Gusto e olfatto



# Gusto

## Malattie e condizioni che possono alterare il senso del gusto

▪ Infections in the oropharynx:
• Gingivitis, oropharyngeal candidiasis (thrush), dental caries
▪ Inflammation in the oropharynx:
• Sjögren's syndrome, effects of radiation (external beam, radioactive iodine), atrophic glossitis, laryngopharyngeal reflux
▪ Normal aging
▪ Nerve damage:
• Bell's palsy, trauma, surgery, radiation
▪ Vitamin and mineral deficiencies:
• B12 deficiency, zinc deficiency
▪ Metabolic and endocrine disorders:
• End-stage kidney disease (ESKD), hypothyroidism, diabetes mellitus
▪ Neurologic disorders:
• Alzheimer disease, Parkinson disease, Guillain-Barré syndrome, multiple sclerosis
▪ Environmental and chemical exposures:
• Tobacco use (smoked and chewed), chemicals (eg, organophosphates, methyl acrylate), metals and metalloids (eg, mercury, copper, zinc, chromium, arsenic, lead)
▪ Other:
• Burning mouth syndrome

UpToDate®

# Olfatto

## Malattie e condizioni che possono alterare il senso dell'olfatto

- |   |
|---|
| ▪ Nasal and paranasal sinus disease:  |
| • Rhinosinusitis, nasal polyps, allergic rhinitis, olfactory neuroblastoma  |
| ▪ Postinfectious (postviral)  |
| ▪ Posttraumatic (facial or head injury)   |
| ▪ Central nervous system disorders (nontraumatic):  |
| • Alzheimer disease, Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, pure autonomic failure, multiple systems atrophy, stroke, Kallman syndrome, idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri), multiple sclerosis, malignancy, meningioma |
| ▪ Normal aging  |
| ▪ Environmental and chemical exposures:   |
| • Methyl acrylate vapors, ammonia, benzene, cadmium dust, chromate, formaldehyde, hydrogen sulfide, nickel dust, solvents, sulfuric acid, ozone, lead, manganese, tobacco, cocaine  |
| ▪ Endocrine disorders:  |
| • Hypothyroidism, diabetes mellitus   |



UpToDate®

# Gusto e olfatto

- I disturbi del gusto indotti da farmaci sono una delle cause più frequenti di disturbi del gusto, soprattutto nei pazienti anziani
- I pazienti anziani sono più predisposti a sviluppare disturbi del gusto e dell'olfatto indotti da farmaci:
  - per il numero di farmaci assunti (con e senza prescrizione)
  - per il tasso più elevato di reazioni avverse riportato nella popolazione geriatrica

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.

# Gusto e olfatto

Classe farmacologica	Alterazione:	Gusto	Olfatto
Anti-infectives	Amoxicillin	Yes	Yes
	Azithromycin	Yes	Yes
	Ciprofloxacin	Yes	Yes
Anti-inflammatory anti-pyretic and/or analgesic agents	Aspirin	Yes	
	Diclofenac	Yes	
	Ibuprofen	Yes	
	Acetaminophen	Yes	
	Tramadol	Yes	
Antihistamines and antiallergenic agents	Loratadine	Yes	
	Fluticasone	Yes	Yes
Antihypertensives and cardiovascular agents	Prednisone		Yes
	Amlodipine	Yes	Yes
	Diltiazem	Yes	Yes
	Enalapril	Yes	Yes
	Furosemide	Yes	
	Hydrochlorothiazide	Yes	
	Lisinopril	Yes	
	Losartan	Yes	
	Metoprolol	Yes	
	Propranolol	Yes	
	Spirolactone	Yes	
Triamterene	Yes		

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.

# Gusto e olfatto

Classe farmacologica	Alterazione:	Gusto	Olfatto
Antilipidemics	Atorvastatin	Yes	Yes
	Lovastatin	Yes	Yes
	Pravastatin	Yes	Yes
	Simvastatin	Yes	
CNS drugs/Sympathomimetics	Amphetamine	Yes	
	Glipizide	Yes	
Endocrine and diabetes drugs	Insulin	Yes	
	Metformin	Yes	
	Levothyroxine	Yes	Yes
Gastrointestinal drugs	Omeprazole	Yes	
	Ranitidine	Yes	

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.



# Gusto e olfatto

Classe farmacologica	Alterazione:	Gusto	Olfatto
Psychopharmacologic agents	Amitriptyline	Yes	
	Bupropion	Yes	
	Citalopram	Yes	
	Fluoxetine	Yes	
	Paroxetine	Yes	
	Sertraline	Yes	
	Trazodone	Yes	
	Venlafaxine	Yes	
	Alprazolam	Yes	
	Clonazepam	Yes	
	Diazepam	Yes	
	Zolpidem	Yes	
Nose throat and pulmonary agents	Albuterol	Yes	
Vitamins minerals nutrients and related compounds	Ergocalciferol	Yes	
	Potassium	Yes	

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.

# Gusto

I termini più comuni per definire i disturbi del gusto indotti da farmaci sono:

- Ageusia (perdita totale della sensibilità gustativa)
- **Ipogeusia** (riduzione della capacità di percepire i sapori)
- Ipergeusia (ipereccitabilità gustativa)
- **Disgeusia** (alterazione della capacità di percepire i sapori)
- Fantogeusia (percezione del gusto senza stimolazione orale)

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.

## Gusto – Farmaci associati a un'alterazione della sensazione gustativa: **disgeusia**

Drug	Taste defect
Acetazolamide	Bitter dysgeusia
Allopurinol	Metallic dysgeusia
Amiloride	Hypogeusia to salt
Amphetamines	Bitter dysgeusia
Amphotericin B	Hypogeusia
Amrinone	Hypogeusia
Auranofin	Metallic dysgeusia
Baclofen	Metallic dysgeusia
B-Lactam antibiotics	Metallic dysgeusia
Bleomycin	Ageusia
Bretylum	Hypogeusia to salt
Captopril	Dysgeusia, ageusia
Carbamazepine	Hypogeusia
Carboplatin	Hypogeusia
Cisplatin	Hypogeusia to ageusia

UpToDate®

## Gusto – Farmaci associati a un'alterazione della sensazione gustativa: **disgeusia**

Drug	Taste defect
Chlorhexidine mouth wash	Salt hypogeusia
Clarithromycin	Metallic dysgeusia
Dicyclomine	Ageusia
Diltiazem	Hypogeusia, dysgeusia, ageusia
Dipyridamole	Dysgeusia or parageusia
EDTA	Dysgeusia
Enalapril	Dysgeusia and ageusia
Ethambutol	Metallic dysgeusia
Ethionamide	Metallic dysgeusia
Etidronate	Ageusia
Flurazepam	Metallic dysgeusia
Flunisolide (metered dose inhaler)	Dysgeusia
5-fluorouracil	Sweet dysgeusia
Glycopyrrolate	Ageusia
Hydrochlorothiazide	Ageusia

UpToDate®

## Gusto – Farmaci associati a un'alterazione della sensazione gustativa: **disgeusia**

Drug	Taste defect
Hydrocortisone	(Specific taste abnormality not described)
Hyoscyamine	Ageusia
Interferon-gamma	Metallic dysgeusia
Iodine	Metallic dysgeusia
Isotretinoin	Loss of sour taste
Levamisole	Metallic dysgeusia
Levodopa	Hypogeusia
Lidocaine (intravenous)	Metallic dysgeusia
Lisinopril	Dysgeusia
Lithium	Metallic dysgeusia
Lomefloxacin	Ageusia
Losartan	Dysgeusia, ageusia
Lovastatin	Ageusia
Methylphenidate	Bitter dysgeusia
Methimazole	Ageusia

UpToDate®

## Gusto – Farmaci associati a un'alterazione della sensazione gustativa: **disgeusia**

Drug	Taste defect
Methotrexate	(Specific taste abnormality not described)
Metronidazole	Metallic dysgeusia
Nifedipine	Hypogeusia, dysgeusia, ageusia
Nitroglycerin	Dysgeusia
Ofloxacin	Ageusia
Selegiline	Dysgeusia*
Spirolactone	Ageusia
Sulfasalazine	Hypogeusia
Terbinafine	Ageusia
Tetracycline	Metallic dysgeusia
Tocainide	Metallic dysgeusia
Triazolam	Ageusia
Vandetanib	Dysgeusia
Vismodegib	Dysgeusia

\* Incidence greater than 3%.

UpToDate®

## Gusto – Farmaci associati a un'alterazione della sensazione gustativa: ipogeusia/ageusia

Drug	Taste defect
Acetazolamide	Bitter dysgeusia
Allopurinol	Metallic dysgeusia
Amiloride	Hypogeusia to salt
Amphetamines	Bitter dysgeusia
Amphotericin B	Hypogeusia
Amrinone	Hypogeusia
Auranofin	Metallic dysgeusia
Baclofen	Metallic dysgeusia
B-Lactam antibiotics	Metallic dysgeusia
Bleomycin	Ageusia
Bretylium	Hypogeusia to salt
Captopril	Dysgeusia, ageusia
Carbamazepine	Hypogeusia
Carboplatin	Hypogeusia
Cisplatin	Hypogeusia to ageusia

UpToDate®

## Gusto – Farmaci associati a un'alterazione della sensazione gustativa: ipogeusia/ageusia

Drug	Taste defect
Chlorhexidine mouth wash	Salt hypogeusia
Clarithromycin	Metallic dysgeusia
Dicyclomine	Ageusia
Diltiazem	Hypogeusia, dysgeusia, ageusia
Dipyridamole	Dysgeusia or parageusia
EDTA	Dysgeusia
Enalapril	Dysgeusia and ageusia
Ethambutol	Metallic dysgeusia
Ethionamide	Metallic dysgeusia
Etidronate	Ageusia
Flurazepam	Metallic dysgeusia
Flunisolide (metered dose inhaler)	Dysgeusia
5-fluorouracil	Sweet dysgeusia
Glycopyrrolate	Ageusia
Hydrochlorothiazide	Ageusia

UpToDate®



## Gusto – Farmaci associati a un'alterazione della sensazione gustativa: ipogeusia/ageusia

Drug	Taste defect
Hydrocortisone	(Specific taste abnormality not described)
Hyoscyamine	Ageusia
Interferon-gamma	Metallic dysgeusia
Iodine	Metallic dysgeusia
Isotretinoin	Loss of sour taste
Levamisole	Metallic dysgeusia
Levodopa	Hypogeusia
Lidocaine (intravenous)	Metallic dysgeusia
Lisinopril	Dysgeusia
Lithium	Metallic dysgeusia
Lomefloxacin	Ageusia
Losartan	Dysgeusia, ageusia
Lovastatin	Ageusia
Methylphenidate	Bitter dysgeusia
Methimazole	Ageusia

UpToDate®

## Gusto – Farmaci associati a un'alterazione della sensazione gustativa: ipogeusia/ageusia

Drug	Taste defect
Methotrexate	(Specific taste abnormality not described)
Metronidazole	Metallic dysgeusia
Nifedipine	Hypogeusia, dysgeusia, ageusia
Nitroglycerin	Dysgeusia
Ofloxacin	Ageusia
Selegiline	Dysgeusia*
Spirolactone	Ageusia
Sulfasalazine	Hypogeusia
Terbinafine	Ageusia
Tetracycline	Metallic dysgeusia
Tocainide	Metallic dysgeusia
Triazolam	Ageusia
Vandetanib	Dysgeusia
Vismodegib	Dysgeusia

\* Incidence greater than 3%.

UpToDate®

# Olfatto

I termini più comuni per definire i disturbi dell'olfatto indotti da farmaci sono:

- Anosmia (perdita totale della sensibilità olfattiva)
- **Iposmia** (riduzione della capacità di percepire gli odori)
- **Iperosmia** (ipereccitabilità olfattiva)
- **Disosmia** (alterazione della capacità di percepire gli odori)
- Fantosmia (percezione di odori senza stimolazione olfattiva)

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.

# Olfatto

Farmaci che possono causare alterazione dell'olfatto (effetto generalmente più limitato rispetto a quello sul gusto):

- Beta bloccanti
- Calcio antagonisti
- ACE-inibitori
- Preparazioni intranasali a base di zinco → iposmia, anosmia
  
- Cocaina → l'uso intranasale può danneggiare il neuroepitelio olfattivo, così come a livello centrale il nervo olfattivo

# Olfatto

## Farmaci che possono compromettere l'olfatto

Agent
Amlodipine
Beta blockers
Ciprofloxacin
Cytosine arabinoside
Diltiazem
Doxycycline
Enalapril
Felodipine
Lovastatin
Methotrexate
Nifedipine
Terbinafine
Zinc (intranasal)

UpToDate®

# Gusto e olfatto – Fisiopatologia

Esistono **caratteristiche legate al farmaco** che predispongono allo sviluppo di disturbi del gusto e dell'olfatto:

- Proprietà del farmaco sugli organi di senso
- Alterazione delle vie fisiologiche di trasmissione degli stimoli gustativi e olfattivi
- Amplificazione del senso dell'olfatto secondaria a farmaci

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.

# Gusto – Proprietà del farmaco sugli organi di senso

Somministrazione per **via orale**:

- In generale, i farmaci in formulazioni liquide (o forme solide masticabili) stimolano direttamente i recettori del gusto a livello di lingua e primo terzo dell'esofago durante l'ingestione
- I principi attivi della maggior parte dei prodotti farmaceutici orali hanno un **sapore amaro**
- Alcuni farmaci provocano una **sensazione metallica** (con o senza sensazione di amarezza associata)

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.

# Gusto – Proprietà del farmaco sugli organi di senso

- I farmaci possono indurre un sapore amaro **dopo l'assorbimento** dall'intestino alla circolazione generale → secrezione nella **saliva**
- Attivazione diretta dei recettori del gusto → **superamento della soglia del gusto**
- **Soglie gustative ampiamente variabili** da farmaco a farmaco (esempio 2.9 µmol/L per antiretrovirale saquinavir – soglia bassa vs 24 mmol/L per didanosina – soglia alta)
- Anche se alcuni farmaci non superano la soglia del gusto → con l'**uso cronico**, i farmaci possono accumularsi nelle papille gustative fino a raggiungere livelli sufficientemente elevati da indurre un sapore amaro

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.



# Gusto – Proprietà del farmaco sugli organi di senso

- Altro fattore che gioca un ruolo sulla percezione del gusto: **XEROSTOMIA**
- **L'iposalivazione** che si verifica comunemente negli anziani che assumono farmaci che inducono xerostomia, può **elevare la concentrazione di alcuni farmaci nella saliva** portando a sapori avversi intensi



Category	Names of the drugs
Antihistamines	Diphenhydramine, chlorpheniramine
Decongestants	Pseudoephedrine
Antidepressants	Amitriptyline
Antipsychotics	Haloperidol, phenothiazine derivatives
Antihypertensive	Reserpine, methyldopa, chlorothiazide, furosemide, metoprolol, calcium channel blockers
Anticholinergics	Atropine, scopolamine

[https://www.researchgate.net/figure/List-of-xerostomia-including-medications\\_tbl1\\_230734012](https://www.researchgate.net/figure/List-of-xerostomia-including-medications_tbl1_230734012)

# Gusto – Proprietà del farmaco sugli organi di senso

- Somministrazione per **via endovenosa**:
- Alcuni farmaci inducono sensazioni di gusto metallico o amaro in pochi secondi o minuti se somministrati per via intravascolare piuttosto che per via orale

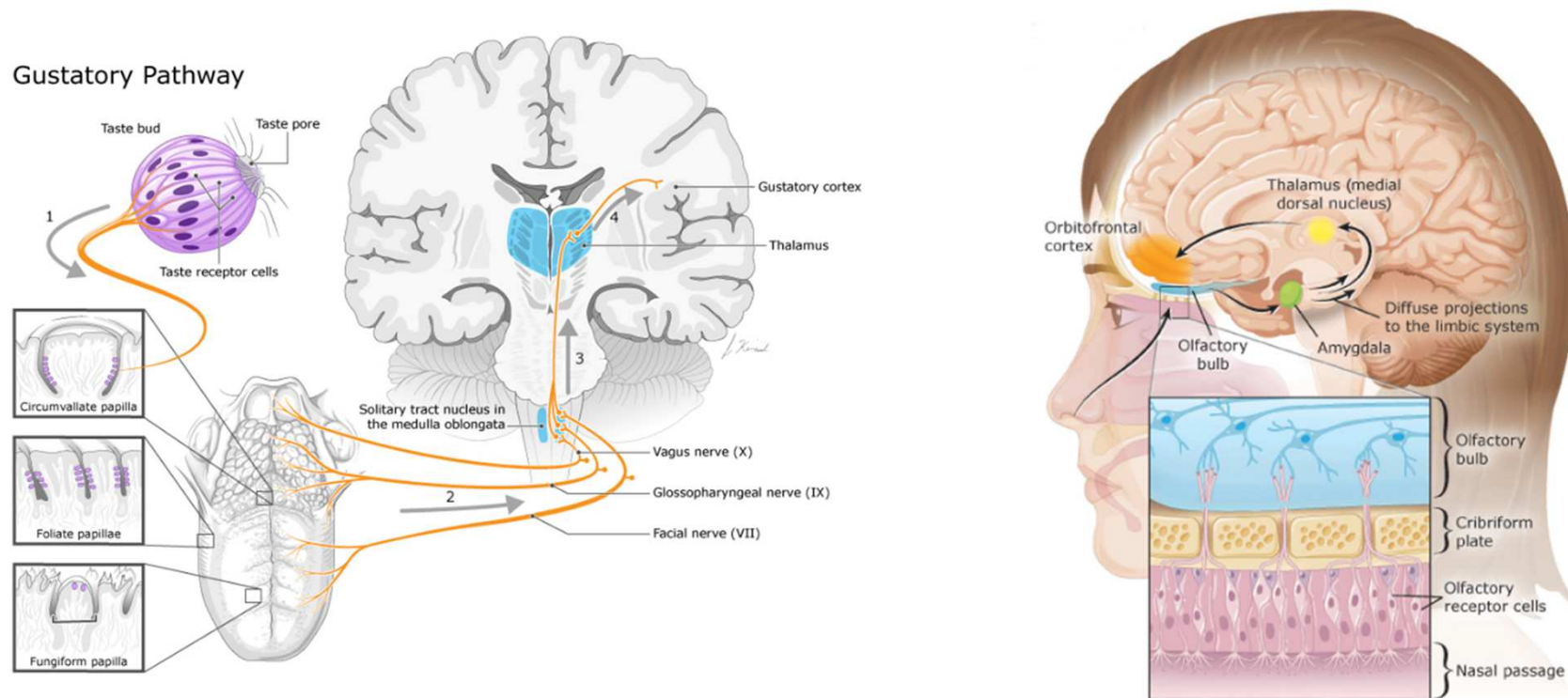
Sapore	Farmaci
Sapore metallico	lidocaina (anestetico locale, antiaritmico), ropivacaina (anestetico locale), preparazioni IV a base di ferro, thyrotropin-releasing hormone, acido nicotinico (vitamina B3), arginina
Sapore amaro	sodio deidrocolato (acido biliare semisintetico)

# Gusto – Proprietà del farmaco sugli organi di senso

- Somministrazione per **via endovenosa**:
- I meccanismi responsabili del "**gusto intravascolare**" non sono ben compresi; Ipotesi:
  - ✓ la permeazione nella saliva dal lato basolaterale dell'epitelio linguale
  - ✓ interazione con le terminazioni nervose libere sul lato basolaterale delle cellule gustative
  - ✓ interazione con i meccanismi di segnalazione a valle all'interno delle cellule gustative, normalmente attivati dall'interazione con i recettori gustativi apicali

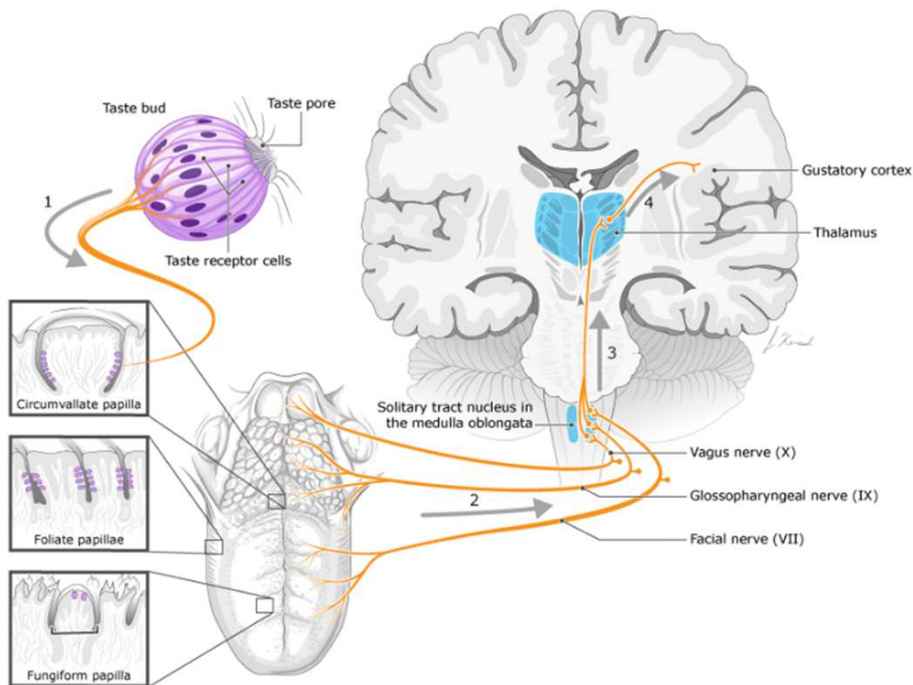
# Gusto e olfatto – Alterazione delle vie fisiologiche di trasmissione degli stimoli gustativi e olfattivi

I farmaci possono interferire con i normali segnali provenienti da altri stimoli gustativi



# Gusto – Alterazione delle vie fisiologiche di trasmissione degli stimoli gustativi

I farmaci possono interferire con i normali segnali provenienti da altri stimoli gustativi



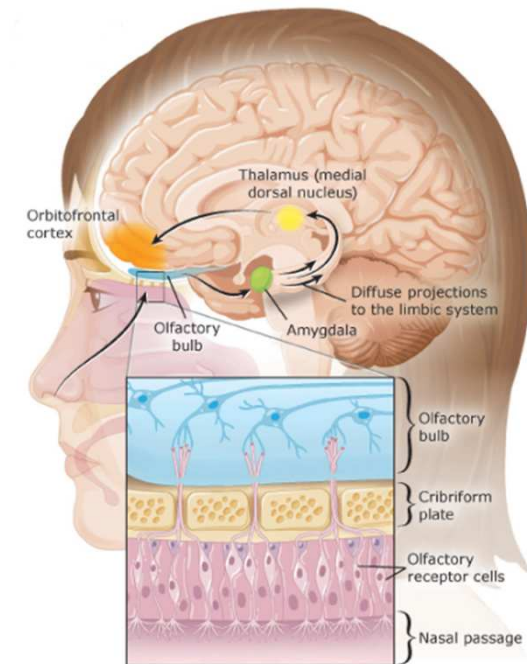
- Interazione diretta con canali e recettori sulla cellula apicale del gusto → alterazione entro pochi secondi o minuti dall'esposizione a livello apicale
- I farmaci possono permeare o accumularsi nelle membrane fosfolipidiche delle cellule gustative → trasformazione delle proprietà biochimiche della cellula (es. Sertralina) → alterazione del gusto

# Olfatto – Alterazione delle vie fisiologiche di trasmissione degli stimoli olfattivi

Amplificazione del senso dell'olfatto secondaria a farmaci:

- Bloccanti recettori adrenergici  $\alpha 1a$
- Forme sintetiche della tiroxina (es. Levotiroxina)
- Antagonisti N-methyl-D-aspartate (NMDA)

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91



# Gusto e olfatto – Fisiopatologia

- Esistono significative **differenze individuali** nella vulnerabilità allo sviluppo di disturbi del gusto e dell'olfatto indotti da farmaci. Tali differenze possono essere secondarie a:
  - **variabili non modificabili** specifiche del paziente (fattori genetici, età, patologie concomitanti)
  - **variabili modificabili** specifiche del paziente (terapia farmacologica in atto)
    - interazioni farmacologiche (polifarmacoterapia, assunzione di fitoterapici/omeopatici)
    - dosaggio

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.

# Gusto – Fattori genetici

Variabilità individuale nella percezione del gusto amaro

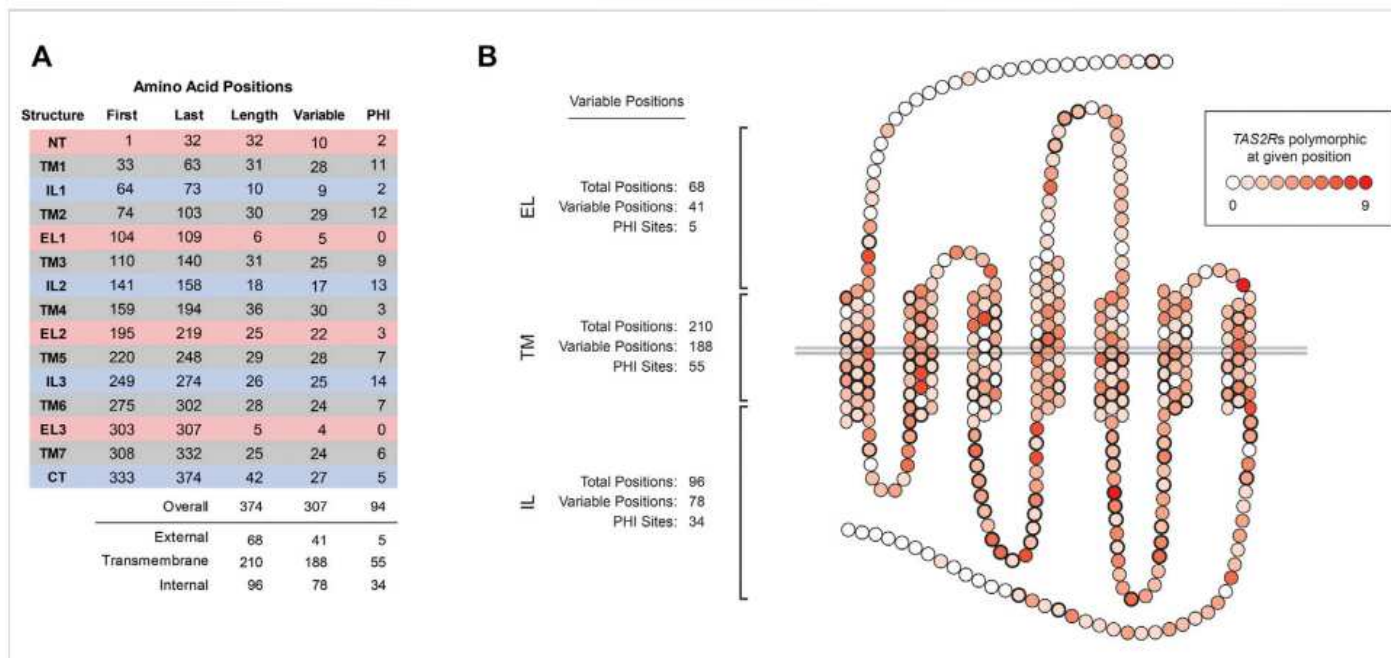
## Global population genetics and diversity in the TAS2R bitter taste receptor family

Stephen P. Wooding<sup>1\*</sup> and Vicente A. Ramirez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Anthropology, University of California, Merced, Merced, CA, United States;

<sup>2</sup>Department of Public Health, University of California, Merced, Merced, CA, United States

Front Genet. 2022; 13: 952299.

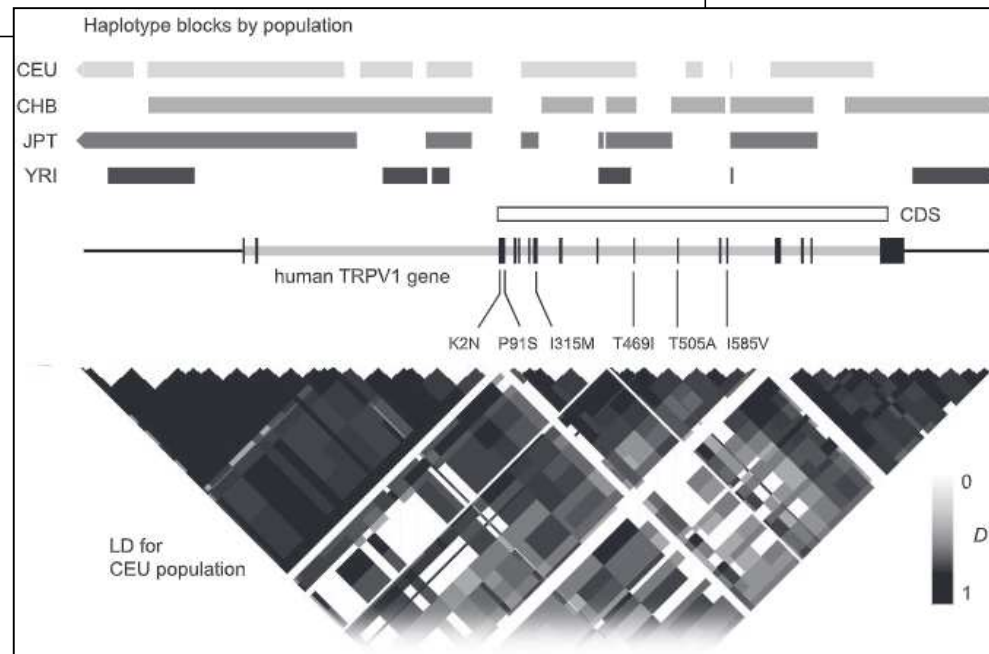




# Gusto – Fattori genetici

Variabilità individuale nella percezione del gusto metallico



Functional effects of nonsynonymous polymorphisms in the human *TRPV1* gene



Am J Physiol Renal Physiol. 2007 Dec;293(6):F1865-76.

# Gusto e olfatto – Fattori genetici

## Farmacocinetica (es. amitriptilina)

Targets (33)	Enzymes (9)	Transporters
Sodium-dependent noradrenaline transporter	Cytochrome P450 2D6	Multidrug resistance protein 1
Sodium-dependent serotonin transporter	Cytochrome P450 1A2	
5-hydroxytryptamine 1A, 1B, 1D, 2A, 2C, 6, 7 receptor	Cytochrome P450 2C19	
Delta-, Kappa-, and Mu- type opioid receptors	Cytochrome P450 2C9	
High affinity nerve growth factor receptor	Cytochrome P450 3A4	
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)/neurotrophin-3 growth factor receptors	Cytochrome P450 3A5	
Alpha-1A, 1B, 1D, and 2A adrenergic receptors	Cytochrome P450 2B6	
Histamine H1, H2, and H4 receptor	Cytochrome P450 2C8	
Muscarinic acetylcholine receptors M1, M2, M3, M4, and M5	Cytochrome P450 2E1	
Potassium voltage-gated channels subfamily KQT members 2 and 3, subfamily A member 1, subfamily D member 2, and subfamily D member 3.		
Beta adrenergic receptor.		
Sigma non-opioid intracellular receptor 1.		

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.

# Gusto – Polifarmacoterapia

MEAN DETECTION THRESHOLDS FOR SODIUM SALTS AT pH 7.0

Stimulus	Young (Y)	Elderly (E)	E/Y (ratio of elderly to young)
Monosodium glutamate	0.00126 M	0.00638 M	5.06
Na acetate	0.00242 M	0.0190 M	7.84
Na ascorbate	0.00404 M	0.0250 M	6.19
Na carbonate	0.00218 M	0.00829 M	3.79
Na chloride	0.00238 M	0.01850 M	7.76
Na citrate	0.000531 M	0.0130 M	24.5
Na phosphate monobasic	0.00307 M	0.0160 M	5.21
Na succinate	0.000854 M	0.0138 M	16.2
Na sulfate	0.000981 M	0.0283 M	28.8
Na tartrate	0.00151M	0.0159M	10.5

Source: Data from Schiffman *et al.*, 1990b

- Le **soglie gustative** negli **anziani che assumono 3 o più farmaci** sono in media **5.4 volte superiori** a quelle dei soggetti più giovani che non assumono farmaci, per diversi sapori (salato, dolce, acido, umami, amaro)

# Gusto e olfatto – Interazioni farmacologiche

- **Alcuni farmaci hanno più probabilità di altri** di essere causa di disturbi di gusto e olfatto:
  - **farmaci antiproliferativi** utilizzati nel trattamento del cancro (influenzano il normale ricambio cellulare dei recettori del gusto sulla lingua e dei recettori olfattivi nel naso)
  - **farmaci con gruppi sulfidrilici (eSH)** nella loro struttura molecolare (come penicillamina e captopril)
- **L'insorgenza temporale** dell'alterazione del gusto o dell'olfatto può coincidere con l'introduzione di un nuovo farmaco o di una combinazione di farmaci
- **Interazioni** con farmaci da prescrizione, farmaci da banco, prodotti a base di erbe e alimenti **devono essere considerate**

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.

# Gusto e olfatto – Conseguenze

I disturbi di gusto e olfatto possono:

- ridurre significativamente la compliance all'uso dei farmaci
- compromettere la qualità della vita
- avere un impatto sull'assunzione di cibo e sullo stato nutrizionale soprattutto negli anziani:
  - anoressia/cachessia
  - l'ipogeusia può comportare un aumento del consumo di zucchero o di sale, mettendo a rischio i pazienti più vulnerabili (ad esempio, quelli affetti da diabete mellito o insufficienza cardiaca)

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.

# Gusto e olfatto – Assessment e trattamento

Assessment e trattamento dei disturbi del gusto e dell'olfatto indotti da farmaci:

- **Non esistono trattamenti standard** per i disturbi legati a gusto e olfatto indotti da farmaci
- Tuttavia spesso è possibile **identificare il farmaco, la combinazione di farmaci o l'interazione farmaco-fitoterapico/farmaco-cibo** che possono essere responsabili  
→ **interromperli**

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2018 Mar 26;4(1):84-91.

# Tatto

- L'invecchiamento è accompagnato da una costante diminuzione della sensibilità e dell'acutezza tattile
- I fattori funzionalmente più cruciali per il declino del tatto discriminativo con l'età sono a carico del sistema nervoso periferico:
  - recettori cutanei
  - processi di meccano-trasduzione
  - fibre nervose
- Anche i cambiamenti nel sistema nervoso centrale concorrono a tale perdita

Neuroscience. 2021 Jun 1;464:53-58.

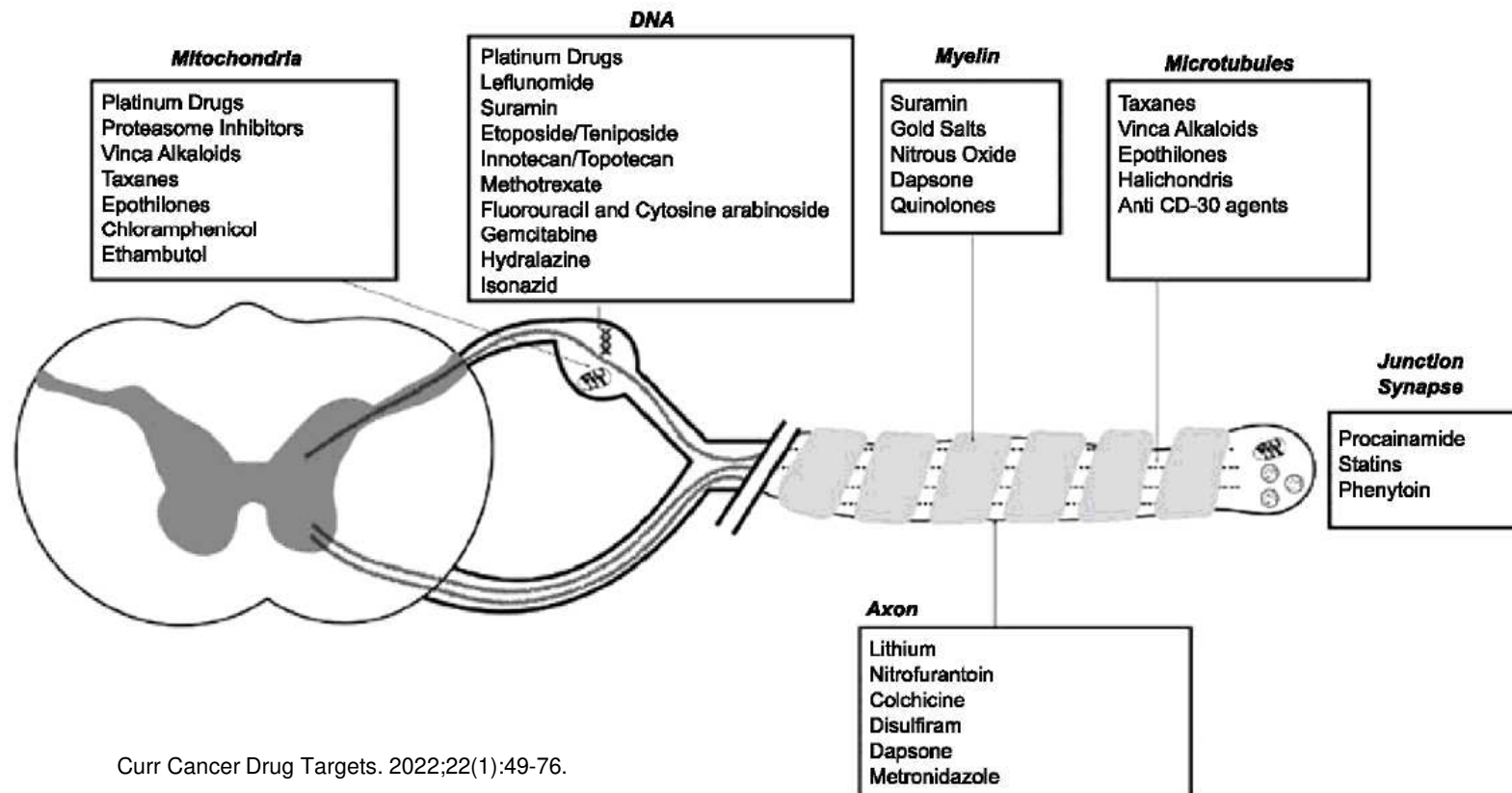
# Tatto – Neuropatia periferica indotta da farmaci

- Rappresenta il **4% di tutte le neuropatie**, ma il **60% dei pazienti sottoposti a chemioterapia** svilupperà una neuropatia periferica indotta da farmaci
  - Potenzialmente **irreversibile**
  - Comporta **deficit sensoriali e parestesie**, tipicamente con distribuzione a **guanto** e a **calza**; **coinvolgimento motorio raro**
  - L'insorgenza dei segni e dei sintomi richiede solitamente **da settimane a mesi**; **insorgenza dose-dipendente**
- Le neurotossine possono colpire sia i **neuroni periferici** che le **cellule gliali** → aumento dei livelli di neurotossina → **degenerazione assonale distale** (≈ demielinizzante)

Curr Clin Pharmacol. 2020;15(1):38-48.



# Tatto – Neuropatia periferica indotta da farmaci



Curr Cancer Drug Targets. 2022;22(1):49-76.

# Tatto

## Neuropatia periferica indotta da chemioterapici

Agent Group	DIPN Dosage	Incidence	Risk Factors	Pathogenesis	Neuropathy Type
Vinca alkaloids	2 mg [21]	All grade: up to 96% Severe (grade 3-4): up to 37%	Single dose level, cumulative dose level	Microtubule-mediated cellular and axonal transport dysfunction	Sensory; distal lower extremities and progresses proximally.
Platinum	60 mg/m <sup>2</sup> [20]	30%-40%	Single dose level, cumulative dose level, infusion duration (oxaliplatin), treatment duration (oxaliplatin) Late presentation common with cisplatin	Cisplatin, Oxaliplatin (chronic): Irreversible cross-linking to DNA and neuronal apoptosis Oxaliplatin (acute): voltage-dependent sodium channel dysfunction	Cisplatin: Chronic sensory neuropathy Oxaliplatin: acute symptoms and chronic sensory neuropathy
Bortezomib and thalidomide	Bortezomib: 5 <sup>th</sup> cycle dose of 30 mg/m <sup>2</sup> [23] Thalidomide: >200 mg/d	Bortezomib: 37-64%, up to 33% severe Thalidomide: 23-70%, up to 13% severe	Single dose level, cumulative dose level, treatment duration	Mitochondrial dysfunction in axons; mitochondrial calcium release leading to apoptotic cascade activation	Bortezomib: Small fiber sensory neuropathy ( <i>i.e.</i> c-fibers) associated with burning pain; distal lower limbs Thalidomide: sensory neuropathy – prominent paresthesia in the hands and feet along with numbness and mild motor dysfunction
Epothilones	>40 mg/m <sup>2</sup> [26]	15-64%	dose per treatment cycle, duration of infusion, and cumulative dose	Microtubule dysfunction	Sensory predominant, reversible
Arsenic trioxides	10 mg/d [28]	2-42%		Acute axonal damage and demyelination	chronic sensory and motor polyneuropathy
Taxanes	175 mg/m <sup>2</sup> every three weeks [20]	Up to 30% as monotherapy, 70% when combined with platinum	Increased frequency and dose, as well as cumulative dosing	interfere with metabolic calcium signaling; disruption of tubulin depolymerization in axonal transport	Sensory predominant with motor deficits in severe

Curr Clin Pharmacol. 2020;15(1):38-48.

# Tatto

## Neuropatia periferica indotta da antibiotici

Antibiotic	Incidence of PN	Risk Factors for PN	Pathogenesis	Type of Neuropathy
Isoniazid	2-44%	Alcohol dependence, malnutrition, diabetes, HIV, elderly and pregnant	Interference with vitamin B6 synthesis	Sensory peripheral neuropathy
Ethambutol	1-18%	increasing age, prolonged duration of EMB, a higher dose, hypertension, poor renal function, diabetes, and concurrent optic neuritis, related to tobacco and alcohol [4]	Zinc chelation affecting mitochondrial metal-containing enzymes and excitotoxic pathway	Optic neuropathy
Linezolid	13-20%	Prolonged treatment and increased doses	Unknown, could be related to protein inhibition and mitochondrial toxicity	Sensory peripheral neuropathy and optic neuropathy
Metronidazole	10-85%	Chronic treatment and increased dose	Axonal degeneration, shown to bind to neuronal RNA	Motor and Sensory peripheral neuropathy, optic and autonomic neuropathy

## e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa

Agent Group	Incidence	Dose	Risk Factors	Pathogenesis	Type of Neuropathy
NRTIs	Zalcitabine: 30-100% Didanosine: 23% Stavudine: 31% Lamivudine: rare	Zalcitabine 2.25 mg/day Didanosine: 400 mg/day Stavudine: 30-40 mg b.i.d. Lamivudine: 300 mg/day	Prior neuropathy Underlying malignancy Low CD4 count High dose Combination therapy Metabolic impairments Alcohol use	Inhibition of $\gamma$ -DNA polymerase leading to mitochondrial dysfunction	Distal axonal-type sensory neuropathy

Curr Clin Pharmacol. 2020;15(1):38-48.

# Tatto

## Neuropatia periferica indotta da immunosoppressori

Drug Class	Incidence of PN	Risk Factors for PN	Pathogenesis	Type of Neuropathy
Biologicals	.003%	Dose and duration of drug, antecedent URI or fever-like illness, too little TNF- $\alpha$	T cell and humoral immune attack on peripheral myelin [1, 9], vasculitis-induced nerve ischemia, and inhibition of axon signaling	Guillain-Barré syndrome, Miller Fisher syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy with conduction block, mononeuropathy multiplex, and axonal sensorimotor polyneuropathies
Interferons	Rare	Concomitant autoimmune disease, injection site of interferon $\beta$	immune mediated myelin degradation, vessel occlusion leading to nerve ischemia, induction of anti-GM1 antibodies	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, acute axonal polyneuropathy, demyelinating polyneuropathy, vasculitic neuropathy
Leflunomide	5-10%	Older age, history of diabetes, previous use of neurotoxic drugs, alcoholism	Possibly due to drug induced neurologic vasculitis, epineural perivascular inflammation [43]	Distal axonal, sensory or sensorimotor polyneuropathy

Curr Clin Pharmacol. 2020;15(1):38-48.

# Tatto

## Neuropatia periferica indotta da altri farmaci

Agent Group	Drug Dosage	Incidence	Risk Factors	Pathogenesis	Neuropathy Type
Statin	Increased treatment duration and cumulative dose associated with increased polyneuropathy relative risk [17]	Odds ratio: 1.2-4.6	Duration of treatment >2 years	alterations of membrane function, disruption of ubiquinone synthesis and energy utilization in nerves	Primarily sensory neuropathy
Amiodarone	>200 mg has highest association with DIPN [19]	2/707 patients 2.38/1000 person-years	Increased dose, length of drug therapy	Demyelination, loss of large axons with lysosomal inclusions; oxidative stress and impaired lysosomal degradation	Sensory and motor, chronic

Agent Group	Incidence	Dose	Risk Factors	Pathogenesis	Type of Neuropathy
Levodopa	20-55%	Average in patients without neuropathy: 400 mg/day Average dose in patients with neuropathy: 700 mg/day Highest risk at doses > 1500 mg/day	High dose treatment High serum Hcy Low vitamin B12 LCIG administration Low BMI	Accumulation of serum homocysteine and cobalamin-related metabolites, free radical accumulation	Axonal-type sensory peripheral neuropathy
Triazole	9-30%	150-350 mg, b.i.d.	Diabetes mellitus High dose treatment	Unclear: possibly mitochondrial-dependent	Small fiber axonal-type, predominantly sensory neuropathy, symmetrical

Curr Clin Pharmacol. 2020;15(1):38-48.

# Tatto – Terapia della neuropatia periferica indotta da farmaci

-	Medication Class	Starting Dose	Titration	Maximum Dose	Duration of Adequate Trial	Best Used in
TCAs	<b>Amitriptyline, Nortriptyline</b>	25 mg at bedtime	increase by 25 mg/d every 3-7 d as tolerated	150 mg/d, or as long as blood concentration <100 mg/L	6-8 weeks with 2 weeks at max dose	Amitriptyline: treatment of mild mechanical allodynia of oxaliplatin. Nortriptyline: cisplatin-induced PN. No effect on paresthesia.
SSNRIs	<b>Duloxetine</b>	30 mg once daily	increase to 60 mg daily after 1 week	60 mg twice daily (no benefit over 60mg daily)	4 weeks	Treatment of pain, tingling and numbness of platinum> taxanes induced PN. Diabetic neuropathy
	<b>Venlafaxine</b>	37.5 mg once or twice daily	increase by 75 mg every week	225 mg/d	4-6 weeks	Prevention of oxaliplatin-induced PN
Calcium channel $\alpha_2$ - $\delta$ ligand	<b>Gabapentin</b>	100-300 mg at bedtime	increase 100-300mg 3x daily every 3-7 d	3600 mg/d (1200mg 3x daily). Reduce in renal impairment	3-8 weeks for titration, plus 2 weeks at max dose	Paclitaxel, oxaliplatin
	<b>Pregabalin</b>	50 mg 3x daily or 75 mg 2x daily	increase to 300 mg/d after 3-7d, then by 150 mg/d every 3-7d as tolerated	600 mg/d (200 mg 3x daily or 300mg 2x daily. Reduce if renal impairment	4 weeks	Vincristine, paclitaxel, oxaliplatin
Opioid agonist	<b>Morphine</b>	10-15 mg every 4h as needed	after 1-2 weeks, convert daily dose to long-acting opioid, with short acting medication as needed	No maximum dosage. Refer to pain specialist if daily dosage >120-180 mg/d	4-6 weeks	Second-line treatment
	<b>Tramadol</b>	50 mg once or twice daily	increase by 50-100 mg divided every 3-7 d	400 mg/d (100 mg 4x daily). If >75y, 300 mg/d	4 weeks	Second-line treatment

Curr Cancer Drug Targets. 2022;22(1):49-76.

# A disposizione per pareri e consulti



ISTITUTO DI SCIENZE FARMACOLOGICHE  
DELLA SVIZZERA ITALIANA

Ente Ospedaliero Cantonale

Segretariato  
segretariato.ISFSI@eoc.ch - Tel. +41091 811 67 49

Domande farmacologiche  
CentroFarmaco.ISFSI@eoc.ch - Tel. +41091 811 70 50

Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana

Insieme per curare meglio



[www.eoc.ch/Ospedali-e-Istituti/ISFSI](http://www.eoc.ch/Ospedali-e-Istituti/ISFSI)

# Grazie dell'attenzione

[Alessandro.Ceschi@eoc.ch](mailto:Alessandro.Ceschi@eoc.ch)



Ente Ospedaliero Cantonale

Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI)



**USZ** Universitäts  
Spital Zürich



**MEDICATION  
WITHOUT HARM**  
Global Patient Safety Challenge

