

# FARMACI CARDIOVASCOLARI: USO E CATTIVO USO.

Prof Luciano Caprino – Dr.ssa Sabrina Licata  
Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia Università La Sapienza Roma

Un medico che attua una farmacoterapia deve spesso scegliere tra una moltitudine di principi attivi tante volte molto diversi tra loro per quanto riguarda il meccanismo d'azione, parametri farmacocinetici e farmacodinamici, possibili effetti avversi.

Per compiere tale scelta vengono in aiuto le linee guida terapeutiche, sempre più spesso di carattere internazionale, le informazioni scientifiche delle industrie produttrici, l'esperienza personale del medico stesso, ma soprattutto i dati anamnestici e di laboratorio che riguardano il singolo paziente.

Tutto questo, però, non sempre conduce alla scelta più appropriata del farmaco da adottare o comunque non previene la comparsa di eventuali effetti avversi.

L'esperienza personale del medico per esempio potrebbe essere fuorviata dall'idea che, *se un farmaco non esplica effetti terapeutici, non è detto che faccia male*, per cui è preferibile “*provare*” una terapia piuttosto che lasciare il paziente senza farmaci.

Le informazioni scientifiche degli informatori farmaceutici, invece, spesso sono “*condizionate*” dalla necessità, da parte delle industrie, di avere un mercato per i farmaci, per cui tali “*informazioni*” possono essere riferite con fine promozionale e in maniera non completamente veritiera.

Ancora, le stesse linee guida così come i risultati dei *trials clinici* controllati costituiscono delle raccomandazioni generali che, sebbene siano adattabili nella maggior parte dei casi, non tengono e non possono tenere conto di tutte le diversità esistenti nei singoli individui (diversità biologiche, genetiche, etc).

Per quel che riguarda gli effetti avversi, poi, è da notare che la maggior parte degli stessi sono identici sia dal punto di vista clinico sia fisiopatologico, a stati di malattie, per cui sono difficili da diagnosticare e possono essere interpretati come peggioramento della malattia, con conseguente “*aggiustamento*” della terapia, che si traduce spesso in un aumento pericoloso del dosaggio del farmaco.

Tutte queste considerazioni possono e debbono essere applicate in modo particolare ai farmaci impiegati per le patologie cardiovascolari, malattie che costituiscono tuttora la prima causa di morte nei paesi maggiormente sviluppati e per cui l'impiego di farmaci è elevatissimo.

In Italia le malattie cardiovascolari costituiscono una delle principali cause di mortalità, di morbosità e di invalidità. Solo nel 2002 sono stati registrati 552.106 decessi, di cui 72.578 per le malattie ischemiche del cuore e 65.329 per le malattie cerebrovascolari. (1).

In egual misura, i dati del Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci in Italia (2) presentati a giugno 2005 hanno confermato che i farmaci cardiovascolari costituiscono il gruppo terapeutico che ha fatto registrare il maggior numero di preparazioni farmaceutiche vendute nel nostro Paese.

Consultando la Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC) dei farmaci, si può osservare come siano numerosi i farmaci cardiovascolari: 7 classi nel gruppo C (cardiovascolare) e la classe degli antitrombotici che fa parte del gruppo B (sangue).

Di questi, molti principi attivi sono conosciuti da tempo (amiodarone, diuretici,  $\beta$ -bloccanti, bloccanti i canali del calcio, digitale, etc) e quindi meno difficilmente gestibili, altri sono farmaci più attuali, su cui sono tuttora in corso studi di farmacovigilanza (ACE-inibitori, Antagonisti dell'Angiotensina II, Statine).

Vengono qui riferiti alcune considerazioni sull'*uso* e sul *cattivo uso* di questi farmaci

### **ACE-inibitori (3-5)**

L'*uso* appropriato degli **ACE-inibitori** riguarda: Stati ipertensivi, soprattutto in pazienti diabetici

- Scompenso cardiaco
- Infarto del miocardio in fase acuta e post infarto Nefropatia diabetica

Il *cattivo uso* degli ACE-inibitori si verifica quando questi farmaci sono impiegati in caso di:

- Grave insufficienza renale (creatinina > 2,5-3 mg/dl)
- Stenosi bilaterale dell'arteria renale o lesioni analoghe Grave stenosi aortica Gravidanza (*lesione e morte fetale*) Iperkaliemia

### **Diuretici (3-5)**

L'*uso* corretto dei **diuretici** è a tutti noto.

Il *cattivo uso* dei **diuretici**, in particolare dei *tiazidici*, riguarda l'assunzione da parte di individui sani, compresi atleti e sportivi, al fine di ottenere una rapida e temporanea diminuzione di peso (grave perdita di  $K^+$  ematico); la contemporanea assunzione di farmaci antiaritmici e/o digitale; l'assunzione da parte di pazienti con iperuricemia per possibile comparsa di attacchi di gotta.

Per quanto riguarda lo *Spironolattone* è opportuno ricordare che in stati di iperpotassiemia l'assunzione può determinare un ulteriore aumento del  $K^+$  ematico.

### **Beta bloccanti (3-5)**

L'*uso* corretto si colloca nell'angina stabile e instabile, nell'angina di Prinzmetal, negli stati ipertensivi.

Si tratta di *cattivo uso* quando i **beta-bloccanti** vengono impiegati in pazienti con diabete, bronchite asmatica (broncospasmo) bradicardia, blocco AV, arteriopatia periferica (ischemia arti inferiori).

Infatti le reazioni avverse sono costituite da bradicardia marcata, comparsa di segni di scompenso cardiaco congestizio (quando latente); sindrome di Raynaud, peggioramento di eventuali arteriopatie periferiche; astenia, insonnia, depressione con incubi notturni, impotenza.

### **Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (3-5)**

Sono degli inibitori selettivi del recettore dell'angiotensina denominato  $AT_1$ , con scarsa affinità verso i recettori tipo  $AT_2$ , ( $AT_3$  e  $AT_4$ ). Per la loro selettività, non aumentano, a differenza degli ACE-inibitori, la disponibilità di bradichinina, conseguentemente non causano tosse (tipico effetto avverso degli ACE-inibitori).

Non sono però bene conosciute e definite le funzioni dei recettori AT<sub>2</sub> : un recente articolo (6) che valutava tre ampi studi clinici (VALUE, CHARM-Alternative e SCOPE) hanno portato a ipotizzare che gli Antagonisti del recettore dell'angiotensina II determinano indirettamente una maggiore concentrazione di angiotensina sui recettori AT<sub>2</sub>, con conseguente sovrastimolazione di tali recettori. Ciò comporterebbe, secondo questi studi, il rischio di aumentata incidenza di casi di infarto del miocardio.

### **Amiodarone (3-5)**

Un *cattivo uso* dell'**amiodarone** è legato alla non prescrizione/effettuazione, da parte del medico, delle seguenti indagini:

- Valutazione e controllo periodico della funzionalità polmonare (compreso Rx torace);
- ECG e livelli sierici di potassio;
- Test di funzionalità epatica;
- Test di funzionalità tiroidea;
- Visita oculistica in presenza di un'alterazione visiva

Nel 2000 l'ADRAC (*Adverse Drug Reactions Advisory Committee*) ha ricevuto **61 segnalazioni** di ADR da amiodarone, mentre nel 2001 le segnalazioni sono state **74 di cui 5 fatali (7)**

L'amiodarone, in rapporto alla *dose* e alla *durata d'impiego* può determinare:

- Fibrosi polmonare (>10%) sino all'insufficienza. Respiratoria;
- Ipotiroidismo, disturbi tiroidei, tireotossicosi;
- Depositi corneali, cheratite, ed alterazioni della visione;

L'esordio della fibrosi polmonare è *subdolo*, la patologia si può sviluppare rapidamente e richiede la sospensione immediata del farmaco, la cui eliminazione, è importante ricordare, è molto lenta: l'amiodarone può rimanere in circolo sino a 80- 440 giorni

Considerato che in Italia nel 2004 sono state prescritte 58.893.216 dosi giornaliere di questo farmaco e quindi approssimativamente sono stati trattati circa 161.000 pazienti, si deve ritenere che si siano verificati circa 16.000 casi di fibrosi polmonari da amiodarone in un solo anno.

### **Glicosidi Cardioattivi (3-5)**

Per quanto riguarda i **glicosidi cardioattivi**, una corretta terapia esige una conoscenza dei segni di sovradosaggio digitalico e all'occorrenza la possibilità di potere effettuare un monitoraggio attento e continuo dei livelli plasmatici del farmaco.

Un sovradosaggio da digitale (che varia da individuo ad individuo) determina:

- a livello cardiaco: extrasistoli e tachicardie atriali, blocco atrioventricolare, extrasistoli e tachicardie ventricolari, fibrillazione ventricolare e morte (Si ricorda inoltre che le modificazioni elettriche ST-T sono *tipiche* dell'"azione digitalica" e non significano "intossicazione")
- a livello del SNC: apatia, cefalea, disturbi visivi (*xantopsia*), depressione, nevralgia del trigemino;
- a livello del tratto gastrointestinale: nausea, vomito, diarrea, ischemia intestinale;
- a livello cutaneo: rash cutanei spesso di tipo scarlattiforme;
- nel sangue: eosinofilia marcata.

### **Statine (3-5)**

Per un *uso* appropriato delle **Statine** occorre una esatta valutazione dei livelli di LDL nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare su base aterosclerotica.

Il più importante e grave effetto avverso delle statine è la rhabdomiolisi con conseguente possibile insufficienza renale acuta. Si può anche verificare un aumento transaminasi, (possibile alterazione della funzionalità epatica?) e diminuzione del riassorbimento tubulare delle proteine con conseguente lieve proteinuria. Queste reazioni avverse sono dose-correlate

Le industrie farmaceutiche promuovono le loro statine come migliori rispetto alle altre in base al rapporto dose/diminuzione di LDL, ma la scelta della statina e della dose terapeutica dovrebbe dipendere da numerosi fattori:

- grado desiderato di diminuzione del colesterolo LDL;
- possibili interazioni con altri farmaci;
- costi.

Il **cattivo uso** delle **Statine** si verifica per un aumento del dosaggio, quasi sempre al fine di ottenere un aumento dell'effetto ipocolesterolemizzante: un aumento della dose non comporta per questi farmaci un aumento dell'effetto. Infine questi farmaci non dovrebbero essere prescritti ai pazienti ipercolesterolemici in assenza di una opportuna terapia dietetica.

Un **uso** appropriato sarebbe a nostro giudizio quello di impiegare le statine *da più lungo tempo* in commercio, con la precauzione di iniziare la terapia con il *dosaggio più basso* possibile, di controllare il rapporto *colesterolo totale/LDL*, effettuare controlli periodici del CPK ed interrogare il paziente sui possibili sintomi *a livello muscolare*, escludere *pazienti ad elevato rischio* di rhabdomiolisi.

La rhabdomiolisi è più frequente in soggetti di:

- Età avanzata (> 80 anni)
- Sesso (le donne più a rischio degli uomini)
- Patologia renale
- In politerapia (fibrati, ciclosporina, antimicotici, antibiotici macrolidi)
- Abuso di alcool

In conclusione per un **uso appropriato** dei farmaci in genere e dei farmaci cardiovascolari in particolare, il medico deve conoscere e valutare:

### **L'efficacia:**

- Aumento delle aspettative di vita e/o miglioramento della qualità di vita,
- Prevenzione o riduzione di incidenza di esiti dovuti alla malattia

### **La sicurezza (rapporto beneficio/rischio).**

In particolare se un determinato farmaco:

- è più efficace di altro farmaco;
- è meno efficace, ma più sicuro;
- è altrettanto efficace, altrettanto sicuro, ma vantaggioso per biodisponibilità, farmacocinetica, interazioni.

Inoltre si deve valutare il rapporto Costo-Efficacia/Costo-Beneficio o Costo-Efficacia/Costo-Utilità. La valutazione di questo rapporto va effettuata in base alla durata della degenza ospedaliera, durata dei processi patologici, numerosità degli effetti avversi, incidenza della morbilità e della mortalità

In definitiva, in accordo con quanto dichiarato da Grundy (8) i medici dovrebbero avere la precisa responsabilità di conoscere e comprendere il profilo di sicurezza (*e il rapporto costo/efficacia*) di ciascun medicamento, questo affinché la scelta del farmaco e delle dosi possano bilanciare con appropriatezza e certezza i benefici ed i rischi legati alla terapia.

## Bibliografia

1. Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie, Ministero della Salute <http://www.ministerosalute.it/>
2. *L'uso dei Farmaci in Italia: Rapporto nazionale anno 2004*, Ministero della Salute 2005
3. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 34<sup>th</sup> ed. London Pharmaceutical Press, 2005
4. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2001
5. *Repertorio Farmaceutico Italiano (REFI)* 13<sup>th</sup> ediz. Masson, 2003/2004
6. Verma S, Strauss M. *Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction* *BMJ*.2004; 329: 1248-1249
7. *The multiple toxicities of Amiodarone* Australian Adverse Drug Reaction Bulletin 2005; 24
8. Grundy SM. *Circulation*. 2005; 111:3016