

Riunione scientifica

IL FARMACO IN PREVENZIONE PRIMARIA NELLA SOCIETA' ATTUALE ED AL CENTRO DEL BENESSERE

Roma 14-15 marzo 2014

TOSSICITA' DA FARMACI: alcuni spunti di riflessione

Prof. Giuseppina Ines Togna



La società moderna può essere considerata una società "farmaco-dipendente": numerosissimi farmaci di svariata natura sono oggi presenti sul mercato e la nostra vita è fortemente condizionata dai farmaci di cui troppo spesso facciamo un uso esagerato ed improprio alla continua ricerca di un sempre maggiore benessere psicofisico. Ora, se è indubbio che i farmaci abbiano contribuito in modo determinante al controllo di varie patologie, al miglioramento della qualità ed all'allungamento della vita media dell'uomo, non deve essere dimenticato che un loro cattivo uso può rendersi responsabile di effetti avversi, talvolta anche gravi.

In Italia, negli ultimi anni, è stata registrata una costante crescita del consumo di farmaci e la spesa farmaceutica è passata da 24,4 miliardi di euro nel 2008 a oltre 26 miliardi di euro nel 2010 (1). Nei primi nove mesi del 2013, a fronte di una riduzione della spesa farmaceutica, la crescita dei consumi è risultata incrementata del 2% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente (2).

Tra i fattori che hanno contribuito alla crescita di consumi dei prodotti farmaceutici, determinante è l'aumento della popolazione anziana che, colpita da più patologie, richiede l'uso contemporaneo di più farmaci (politerapia). Secondo recenti stime il numero di individui over-60 a livello mondiale è destinato a raddoppiare nel giro di pochi anni, passando dagli attuali 760 milioni di persone a 1.400 milioni nel 2030. In Italia la

popolazione di over-65 è attualmente stimata a circa il 19% del totale e si ritiene che possa raggiungere il 34,6% nel 2050 (3).

Un secondo fattore è costituito dal fatto che il farmaco da bene primario per la vita è diventato un bene di consumo, un bene da acquistare per sentirsi "più" in salute.

Nella società moderna, infatti, con un ritmo di vita altamente frenetico e convulso, si fa sempre più ricorso, anche sotto la spinta di una forte pressione pubblicitaria e per la facilità di acquisti in rete¹, all'uso di farmaci nella speranza di dominare lo stress, l'insonnia, la depressione e di aumentare il nostro stato di benessere senza tenere in debito conto che, dietro l'aspetto innocuo/benefico, un farmaco può nascondere insidie e pericoli.

Parallelamente all'aumento del consumo di farmaci, è stato anche registrato un preoccupante aumento delle reazioni avverse da farmaci (ADRs: Adverse Drug Reactions). Tale incremento costituisce un forte impatto negativo sulla società sia in termini di salute pubblica che di costi sanitari. Le ADRs, infatti, sono ormai riconosciute essere un'importante causa di ricoveri ospedalieri (4-6). In Europa, l'EMA (*European Medical Agency*) ha stimato che il 5% di tutti gli accessi in ospedale siano dovuti ad ADRs; che le ADRs siano al quinto posto tra le cause di morte in ospedale; che circa 197.000 siano i morti per anno per ADRs ed, infine, che le ADRs rappresentino un costo sociale, nella comunità europea, di circa 80 miliardi di euro/anno (7).

Ma *perché e come* un farmaco può rendersi responsabile di reazioni avverse?

E' difficile accettare l'idea che un farmaco che viene assunto allo scopo di ottenere un beneficio possa indurre effetti indesiderati. In realtà, nessun farmaco è sempre, in ogni circostanza di assunzione e per tutti, "sicuramente" sicuro.

Ogni farmaco, infatti, può indurre effetti collaterali, ovvero effetti connessi alle sue proprietà/meccanismo d'azione, che si verificano anche a seguito dell'assunzione di normali dosi terapeutiche (ad esempio gastrolesività e sanguinamento da aspirina).

Esistono poi una serie di fattori e circostanze che possono trasformare il farmaco da sostanza potenzialmente utile a sostanza dannosa (basti pensare, ad esempio, oltre alla dose, al ruolo fondamentale rivestito dalle caratteristiche del soggetto che assume il farmaco: età, costituzione genetica, condizioni fisiopatologiche, esposizione/assunzione di altri composti).

Non si deve, inoltre, dimenticare che quando un nuovo farmaco arriva sul mercato, anche se è stato sottoposto a tutta una serie di studi pre-clinici e clinici richiesti per la commercializzazione, il suo profilo di sicurezza non è ancora completamente definito. Sarà nella fase IV sperimentazione clinica, la fase di post-marketing, che verranno raccolti

¹ Recente è l'ordinanza 4216/13, pubblicata dalla prima sezione del Tar Lazio, che ha bloccato la vendita di medicinali online, almeno per quelli che richiedono la prescrizione medica.
Il 19 febbraio 2014 è entrato in vigore il DL n. 17 che recepisce la Direttiva europea 2011/62/UE sulla regolamentazione della vendita ed acquisto online di farmaci

ulteriori dati necessari per identificare i potenziali rischi legati all'uso su larga scala del farmaco (molti sono i farmaci che sono stati ritirati da commercio a seguito di segnalazione di effetti avversi dopo la loro immissione sul mercato).

Secondo fattore potenzialmente responsabile di effetti tossici può essere identificato nella cosiddetta *automedicazione*, una pratica fortemente radicata in ognuno di noi.

William Osler, nel 1894, asseriva: "... sappiate che l'uomo ha una vocazione innata per la terapia...;il desiderio di prendere medicinali è una caratteristica che distingue l'uomo dagli animali. Orbene è proprio questo uno dei maggiori ostacoli contro cui dobbiamo lottare"

La pubblicità e la divulgazione, erroneamente interpretate, hanno reso ognuno "competente" ed in grado di "gestire la propria malattia". In effetti, tutti noi abbiamo nella nostra abitazione una, spesso troppo fornita, "scorta" di pillole, compresse, fiale e siamo stati tentati di assumere, o abbiamo assunto, un farmaco, magari diverso da quello prescritto, perché raccomandato da un amico affetto dallo stesso disturbo o dalla stessa malattia, senza chiederci né se quel farmaco fosse indicato nel nostro caso né se potesse magari interagire con altri farmaci da noi eventualmente assunti.

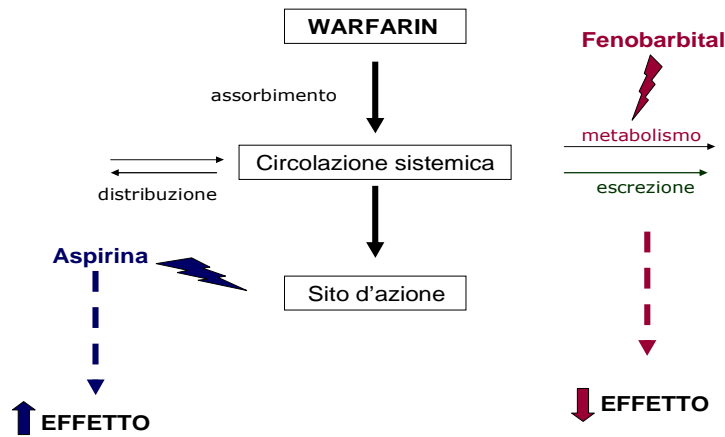
Le interazioni tra farmaci sono un'altra possibile causa di tossicità da farmaci. La politerapia è un importante fattore di rischio per l'insorgenza di ADRs, specialmente in soggetti con alterazioni fisiologiche o patologiche che possono comportare modifiche della farmacocinetica o farmacodinamica dei farmaci assunti.

Il termine "interazione farmacologica" indica una variazione dell'effetto di un farmaco ad opera di altri farmaci, contemporaneamente introdotti o già presenti nell'organismo, con conseguente riduzione o scomparsa degli effetti o loro potenziamento. Sebbene le conseguenze possano essere anche positive (aumento dell'efficacia o riduzione degli effetti indesiderati), l'attenzione, parlando di interazioni farmacologiche, è rivolta principalmente alle le conseguenze negative che portano ad una riduzione dell'effetto terapeutico o alla comparsa di effetti tossici.

Le interazioni farmacologiche possono essere di tipo farmacocinetico, quando cioè si verificano durante le fasi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione o di tipo farmacodinamico quando l'interazione coinvolge il meccanismo d'azione dei farmaci implicati.

Ad esempio, come riportato nella figura, l'interazione tra warfarin e fenobarbital è causata da una interazione a livello farmacocinetico (8): il fenobarbital induce l'espressione di alcune isoforme del citocromo P450 determinando un aumento dell'inattivazione dei farmaci che, come il warfarin, sono metabolizzati da questi enzimi epatici. Come risultato si registrerà una riduzione dell'effetto anticoagulante del warfarin con conseguente aumento, per il paziente, del rischio tromboembolico. Una interazione di tipo farmacodinamico è, invece.

quella che si verifica tra warfarin ed aspirina (vedi figura): in questo caso la combinazione dell'effetto dei due farmaci porterà ad un maggiore effetto anticoagulante.



Modificato da: L.J. Egan. Clin. Gastroenterol Hepatol. 2004; 2:725-730 ⁸

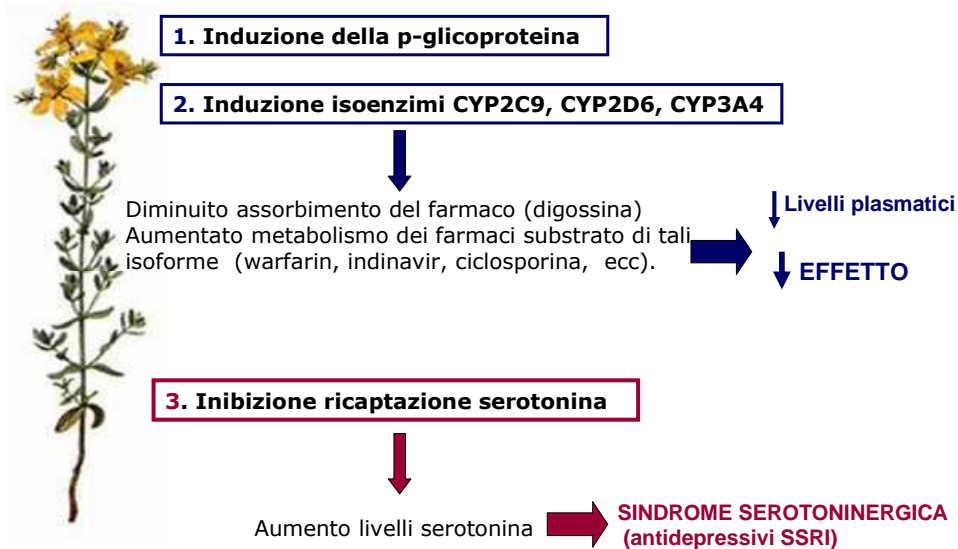
Non sempre le interazioni causano risposte imprevedibili: di norma, quando si conoscono le caratteristiche cinetiche e dinamiche dei farmaci coinvolti, possono essere previste e questo è molto importante soprattutto per quei farmaci con un basso margine di sicurezza per i quali maggiore è il rischio di effetti avversi (ad esempio digitattici, calcio-antagonisti, anticoagulanti, ecc.).

Parlando di tossicità da farmaci, un aspetto che deve anche essere preso in considerazione è l'aumento esagerato dei consumi di prodotti salutistici, reclamizzati come capaci di favorire uno stato di benessere, e di integratori, soprattutto a base vegetale, spesso dalla composizione complessa e variabile, che si sta sempre più diffondendo nella nostra società. Infatti, la ricerca quasi esasperata di elisir miracolosi e magici per migliorare la qualità della vita e proteggere dai processi di invecchiamento, ha fatto sì che l'uso di questi integratori a base vegetale ("integratori naturali") sia stato oggetto di una rapidissima e continua crescita a cui ha sicuramente contribuito, da una parte, la libera vendita e la facilità di introduzione sul mercato, dall'altra campagne promozionali non adeguatamente controllate e, soprattutto, l'erronea convinzione che l'origine naturale garantisca automaticamente l'innocuità o la non pericolosità del prodotto. Confidando sulla presunta innocuità, questi prodotti vengono spesso assunti senza particolare attenzione ai dosaggi e alla frequenza di somministrazione consigliata e, talvolta, anche più di uno contemporaneamente, su iniziativa personale.

L'uso o, peggio, l'abuso di questi preparati può, in realtà, comportare rischi per la salute derivanti da possibili effetti farmacodinamici per elevati dosaggi, da fenomeni di intolleranza verso i costituenti specifici, dalla presenza di sostanze adulteranti e contaminanti

(specialmente se provenienti da canali di vendita non tradizionali), ma, soprattutto, rischi derivanti da possibili interazioni con eventuali farmaci assunti dal soggetto.

Iperico (*Hypericum perforatum*)



Nella figura sono riportate le interazioni, e relativi meccanismi, tra iperico, o erba di San Giovanni, ed alcuni farmaci (anticoagulanti, antivirali, immunosoppressori, antidepressivi), ma molti altri sono gli esempi che potrebbero essere citati (9), quali le interazioni tra ginseng e farmaci ipoglicemizzanti ed anticoagulanti; tra ginkgo biloba e calcio-antagonisti, antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti; tra biancospino e digitalici, ecc).

Bibliografia

1. Rapporti OsMED, AIFA 2008 & 2010
2. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Gennaio-Settembre 2013. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2014
3. De Luca d'Alessandro E, Bonacci S, Giraldi G. Aging populations: the health and quality of life of the elderly. Clin Ter. 2011;162(1):e13-8
4. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. Ann Pharmacother. 2007; 41(9):1411-26.
5. Kongkaew C, Hann M, Mandal J, Williams SD, Metcalfe D, Noyce PR, Ashcroft DM. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. Pharmacotherapy. 2013; 33(8):827-37.
6. McLachlan CY, Yi M, Ling A, Jardine DL. Adverse drug events are a major cause of acute medical admission. Intern Med J. 2014; doi: 10.1111/imj.12455.
7. Commission of the European Communities Staff Working Document, 10 December 2008.
8. Egan LJ. Drug interactions in gastroenterology: mechanism, consequences, and how to avoid. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2:725-730
9. www.farmacovigilanza.org