

# Consigli in pillole

I farmaci sono un importante aiuto per combattere le malattie. Ma bisogna fare attenzione, perché alcune volte le controindicazioni possono essere gravi. Come insegna il caso del Vioxx.

di Salvatore Perrone

*Primum non nocere* rappresenta uno dei cardini dell'etica medica e implica il perseguimento del bene per il paziente senza arrecare danno alla sua salute. Talvolta le terapie farmacologiche implicano delle reazioni avverse che si possono giustificare considerando il rapporto rischio/beneficio. Le reazioni avverse ai farmaci rappresentano un oneroso problema clinico, economico e sociale. Esse causano il 5% dei ricoveri in ambiente ospedaliero e alcune volte possono essere talmente gravi da condurre all'*exitus* del paziente.

Ciò è noto da tempo, come dimostra il fatto che la parola farmaco, dal greco *φάρμακον*, ha il doppio significato di medicina e veleno, implicando ad esempio un diverso effetto in funzione della dose.

I farmaci sono entrati a far parte della vita di molte persone apportando evidenti benefici.

Ma quanto sono sicuri i farmaci?

La sicurezza dei farmaci è strettamente legata al loro utilizzo solo in quei casi in

cui, accertata la diagnosi, essi siano effettivamente necessari ovvero esista un'indicazione. Ad esempio, la bronchite acuta viene spesso trattata con antibiotici anche se la causa è virale, sicché la terapia è inutile per abbreviare la durata della malattia e non ci sono evidenze che riduca il numero di casi di sovra-infezione batterica. Inoltre, le terapie antibiotiche dovrebbero essere sempre mirate a combattere il singolo agente eziologico dopo l'isolamento e l'antibiogramma (un test che stabilisce a quali antibiotici è sensibile o resistente il batterio). Questo approccio "mirato" – sebbene sia più efficace rispetto a quello empirico in termini strettamente terapeutici e più efficiente per la riduzione dei costi e della resistenza agli antibiotici – viene utilizzato ancora troppo poco.

D'altra parte l'abuso di farmaci sembra essere ormai sotto gli occhi di tutti. La più importante manifestazione sportiva, le Olimpiadi in Cina, è stata funestata da una serie di positività per *doping* che han-

no investito trasversalmente anche discipline apparentemente insospettabili come la scherma. Rimane un certo sconcerto perché le sostanze utilizzate potrebbero migliorare solo scarsamente la prestazione degli atleti, ma i rischi per la salute (e la carriera sportiva) sono altissimi.

Probabilmente nel mondo dello sport i controlli fanno emergere il fenomeno, ma nella vita normale tranquilli impiegati celano comportamenti volti alla smaniosa ricerca della prestazione. Secondo uno studio condotto sulle farmacie milanesi, nel primo semestre del 2008 la vendita di antidepressivi e ansiolitici è aumentata del 12%, probabilmente a causa dell'eccessivo *stress* dei lavoratori dipendenti che, tra l'altro, avrebbero assunto "droghe pesanti" nel 7% dei casi ("Corriere della Sera", 17 luglio 2008). Generalizzando, anche studenti e amanti sono alla ricerca di aiuti esterni pur di ottenere *performances* invidiabili.

E qual è la situazione dei bambini? Recentemente una classe di antidepressivi, gli inibitori selettivi della ricaptazione nella serotonina, sono stati controindicati nei minori di 18 anni poiché gli studi clinici non ne hanno provato l'efficacia a fronte di un aumento di comportamenti autolesionisti e suicidi. Fa eccezione solo la fluoxetina (Prozac), che invece si è rivelata efficace e può continuare a essere prescritta a bambini e adolescenti, ma sotto stretto controllo per scongiurare casi drammatici di suicidio.

Un altro fronte su cui il dibattito è accecissimo riguarda il famoso disturbo da deficit dell'attenzione con (o senza) iperattività (Adhd). Già la diagnosi Adhd è complessa perché è difficile distinguere dei ragazzini irrequieti e impulsivi che tendono a non ascoltare né i genitori né gli insegnanti da bambini "difficili" per altri motivi o che vanno male a scuola; addirittura, secondo alcuni studiosi, l'Adhd non esisterebbe come patologia mentale. La terapia che sembra più efficace è a base di metilfenidato (Ritalin). È disponibile in Italia dal 2007 (negli Usa è usato massicciamente e il fatturato è di due miliardi di dollari l'anno) e la sua messa in commercio ha scatenato polemiche che sono tuttora in corso. In effetti, pur senza voler entrare nel merito della vicenda, desta perplessità, sul piano etico, l'impiego su circa il 4% dei bambini di una sostanza che ha le stesse caratteristiche farmacolo-

giche dell'anfetamina, ben nota come stupefacente a effetto psico-stimolante.

Forse non siamo molto lontani da *Il mondo nuovo* immaginato da Huxley, in cui la felicità e il condizionamento vengono raggiunti attraverso il Soma (la droga perfetta).

Tornando alla sicurezza dei farmaci, bisogna ricordare che vanno assunti in modo corretto, perché la posologia influenza fortemente sia l'efficacia terapeutica sia il verificarsi di eventi avversi. In tempi moderni si è posta maggiore attenzione alla *compliance*, intesa come il grado di fedeltà con cui il paziente segue il regime di trattamento prescrittogli. Si stima che mediamente sia intorno al 50%. Sono dei valori inaspettatamente bassi e che, secondo stime americane, causano danni economici compresi tra 9 e 50 miliardi di dollari. La *compliance* può essere aumentata migliorando la comunicazione tra medico e paziente, che deve essere chiara e attenta alle singole necessità o alle eventuali disabilità del paziente, in modo da rimuovere gli ostacoli più ovvi a una corretta assunzione di terapie complesse e prolungate.

### Il caso Vioxx

Cosa accade quando un farmaco è pericoloso per la salute? Affronteremo brevemente uno degli scandali più gravi della farmacologia: il caso Vioxx, che avrebbe causato ben 140.000 eventi cardiovascolari e la morte di 27.000 persone.

Tutto iniziò dal vecchissimo acido acetilsalicilico (in seguito Asa, da *Acetylsalicylic acid*) che è il capostipite di una vasta famiglia di farmaci con effetti

analgesici, antinfiammatori e antipiretici nota come Fans (farmaci antinfiammatori non steroidei). Sono questi i farmaci più consumati al mondo. L'Asa agisce inibendo due enzimi, le ciclossigenasi (Cox-1 e Cox-2), mediante l'acetilazione covalente, quindi non reversibile, del loro sito attivo. Le ciclossigenasi (Cox-1 e Cox-2) sintetizzano una serie di importantissimi composti derivanti dall'acido arachidonico (un lipide che fa parte del doppio strato fosfolipidico della membrana cellulare) chiamati prostaglandine (Pg, come questa rivista!), con funzioni biologiche eterogenee e di cruciale importanza in svariati processi. Purtroppo, il 15-20% dei pazienti in terapia con Asa o Fans va incontro a fenomeni di irritazione gastrica fino al sanguinamento di vere e proprie ulcere peptiche. Per evitare questi effetti collaterali alcune industrie farmaceutiche hanno sviluppato farmaci (coxib) per inibire selettivamente la Cox-2, sperando di ottenere prodotti più sicuri. Andrebbe puntualizzato che tra i Fans tradizionali esistevano già dei prodotti più specifici per la Cox-2 che per la Cox-1: diclofenac, nabumetone e nimesulide. Quindi, retrospettivamente sorge qualche dubbio circa la genuina volontà di risolvere questi problemi, mentre si può ipotizzare che si volessero creare nuovi prodotti per sostituire i vecchi e non più redditizi Fans, i cui brevetti erano scaduti o in scadenza.

Negli Stati Uniti il celecoxib fu introdotto sul mercato nel 1998 (dalla Pfizer con nome commerciale Celebrex), il rofecoxib (dalla Merck, nome Vioxx) l'anno successivo e infine il valdecoxib

nel 2001. Seguirono massicce campagne pubblicitarie televisive (e collaterali azioni di marketing destinate ai medici) che portarono il rofecoxib a essere uno dei farmaci più venduti al mondo: circa 80 milioni di confezioni con un incasso di 12,5 miliardi di dollari l'anno. Un autentico successo commerciale, insomma. In realtà i problemi sarebbero dovuti iniziare ben prima dell'autorizzazione alla commercializzazione, perché gli studi dimostravano non solo una modesta riduzione dei disturbi gastrointestinali, ma già nella fase tre della sperimentazione un aumento del rischio cardiovascolare quando il rofecoxib era usato per lunghi periodi. Questa parte dello studio, forse sottovalutata perché condotta a confronto con il naprossene, che ha un modesto effetto cardioprotettivo, non essendo strettamente richiesta dalla normativa, non fu comunicata all'autorità competente, la Food and Drug Administration. Poi, durante la vendita del farmaco (fase quattro), iniziò la drammatica serie di morti sospette soprattutto tra i pazienti che avevano un rischio cardiovascolare già alto (obesi, ipertesi, ecc.). Solo nel 2004 il rofecoxib fu ritirato volontariamente dalla Merck su richiesta della Fda (si noti la contraddizione).

Lo scandalo scoppiò immediatamente, travolgendo i titoli in borsa dell'industria farmaceutica, facendo tremare la pur potentissima Fda, accusata di esser stata troppo accondiscendente e di non aver controllato e preteso studi di lunga durata. Dopo migliaia di azioni legali iniziate negli Usa, la Merck ha offerto di pagare meno di 5 miliardi di dollari per tentare di chiudere tutte le cause pendenti, un decimo rispetto ai 50 miliardi richiesti complessivamente da tutte le *class-actions*.

L'intera vicenda dovrebbe renderci più consapevoli circa l'inopportunità di pubblicizzare i farmaci che, inutile ripeterlo, vanno sempre usati con cautela. Un consumatore attento e anche i medici dovrebbero essere più prudenti nell'utilizzare i farmaci appena immessi sul mercato, poiché sono quelli che in genere possono riservare sorprese sgradevoli. Infine non si può lasciare che solo le industrie sperimentino i farmaci; vanno coinvolte anche le università con ingenti finanziamenti pubblici, perché esse non hanno (si spera) conflitti d'interessi e, tra l'altro, possono informare in modo più neutrale i medici circa l'utilizzo dei farmaci. ■

