

Le reazioni indesiderate da farmaci

Tutti noi impieghiamo farmaci per curare le patologie acute o croniche che ci affliggono o per alleviare sintomi sgradevoli che si presentano in diverse occasioni. Tuttavia è importante ricordare che i farmaci, oltre agli effetti benefici documentati ed attesi che posseggono, causano effetti generalmente definiti come secondari e causati dalla interazione delle loro molecole (i cosiddetti principi attivi) con il nostro organismo. Il termine farmaco è di derivazione greca e significa veleno. Secondo la vecchia accezione della farmacologia (quella branca della scienza che studia i farmaci e le loro interazioni con l'organismo vivente), l'unica differenza tra un veleno ed un farmaco stava nel dosaggio, maggiore se si voleva ottenere un effetto dannoso, più contenuto nel caso volessimo privilegiare l'effetto terapeutico. Questo schema, sebbene non sia privo di validità, deve essere mitigato e letto alla luce delle più moderne conoscenze scientifiche. Anche il concetto che farmaci non di sintesi chimica, ma ottenuti da composti naturali, per la propria derivazione, non siano tossici, è errato.

In genere tutti i farmaci possono dare luogo, oltre ai benefici effetti terapeutici, reazioni indesiderate, generalmente definite effetti collaterali e/o reazioni avverse. Anche questa terminologia è alquanto imprecisa e merita alcune considerazioni. Nel passato, il termine di effetto collaterale è stato utilizzato per indicare gli effetti indesiderati che si accompagnano all'assunzione di un farmaco e che sono prevedibili in rapporto al meccanismo d'azione ed alle caratteristiche fisico-chimiche di una determinata molecola. Per contro, il termine di reazione avversa è stato utilizzato per definire reazioni inattese, non prevedibili sulla base del profilo farmacologico di una molecola. Oggi si preferisce definire gli effetti "non terapeutici" dei farmaci come reazioni indesiderate di "tipo A" e di "tipo B". Le reazioni di tipo A sono prevedibili sulla base della farmacologia di un determinato composto e sono dose-dipendenti. Le reazioni di tipo B sono atipiche, imprevedibili e non sono dose-dipendenti. Certe reazioni possono essere gravi e pericolose per la vita e sono di tipo allergico, oppure mediate da anomalie, spesso su base genetica, dei processi di inattivazione di un farmaco.

Evidentemente, l'aumento del numero di prodotti farmaceutici, ma anche la maggiore frequenza di fenomeni di tipo allergico, ha determinato un incremento della frequenza e della varietà delle reazioni indesiderate da farmaci. Sebbene oltre il 6% dei pazienti soffra di reazioni indesiderate da farmaci e un abbondante 10% dei ricoveri ospedalieri dipenda da disturbi indotti da farmaci, tuttavia, le reazioni indesiderate non devono essere viste sempre in negativo. Infatti, in molti casi, partendo da reazioni indesiderate di determinati farmaci, sono state identificate proprietà accessorie degli stessi, che possono rivelarsi utili da un punto di vista terapeutico. Tra i tanti esempi che potrebbero essere fatti, ricordiamo quello del minoxidil, farmaco proposto per combattere l'ipertensione, ma che determinava, come reazione avversa, un aumento dei peli (ipertricosi). Proprietà, questa, che ha fatto sviluppare nuove formulazioni di minoxidil, che sono impiegate nella terapia dell'alopecia e della calvizie.

Agli effetti indesiderati dei farmaci è, in genere, dedicata una grossa parte del foglietto illustrativo dei medicinali. Spesso possiamo notare, specie se ci approvvigioniamo di uno stesso farmaco in paesi diversi, come accade per i naviganti, di una maggiore o minore enfasi sugli effetti collaterali contenute nei

diversi foglietti. Questo dipende anche dalla sensibilità delle autorità regolatorie (ministeri o agenzie che dispongono l'autorizzazione per l'immissione in commercio dei farmaci) dei vari stati e dal desiderio, di alcune aziende farmaceutiche, di mettersi il più possibile al riparo da contenziosi. Sarebbe opportuno, per evitare di ingenerare inutili allarmismi, consultare il proprio medico prima di leggere i foglietti illustrativi, ma anche seguire la strada di proporre foglietti illustrativi di tipo colloquiale, che aiutino i pazienti a conoscere nel modo migliore come assumere un determinato farmaco e quali siano le precauzioni da seguire durante la cura ed i sintomi che, qualora si presentassero, dovranno essere segnalati al medico, nel caso si tratti di un farmaco da acquistare dietro presentazione di ricetta medica (le cosiddette *prescribed drugs* degli anglosassoni), o al farmacista, nel caso si tratti di prodotti per l'acquisto dei quali non è necessaria la ricetta.

Ricordiamo, comunque, che poco meno del 30% delle reazioni avverse da farmaci potrebbero essere evitate con una prudente scelta dei medicamenti, con attenzione sul modo di assumerli e sulle interazioni nel caso vengano impiegati più farmaci.

Passeremo in rassegna, di seguito, alcune reazioni indesiderate da farmaci che, per le proprie caratteristiche e per la potenziale gravità, possono dare luogo ad emergenze mediche.

Le reazioni indesiderate da farmaci a carico dell'apparato cardiovascolare

Infarto miocardico acuto, aritmie e scompenso cardiaco possono essere tutte manifestazioni di reazioni indesiderate da farmaci. I farmaci più comunemente coinvolti in queste patologie sono sumatriptan, nicotina e nifedipina. Vi è anche un'ampia letteratura sulla comparsa di cardiopatia ischemica acuta dopo l'uso di droghe. Entro 60 minuti dall'ingestione di cocaina, il rischio di infarto del miocardio è di 23,7 volte più elevato rispetto ai valori di riferimento. Anche l'abuso di amfetamine è associato a maggiore incidenza di infarto del miocardio. Numerosi farmaci possono indurre aritmie cardiache. Gli esempi più noti sono intossicazione digitalica e pro-aritmia, che si associano ai farmaci antiaritmici. Reazioni indesiderate da farmaci possono causare scompenso cardiaco acuto come conseguenza di ischemia miocardica o di aritmia. Ancora, agenti chemioterapici si associano a cardiomiopatia. Sebbene lo scompenso cardiaco indotto da farmaci non sia comune, esso è talora reversibile e la sospensione del farmaco coinvolto può migliorarne l'esito.

Le reazioni indesiderate da farmaci a carico dell'apparato gastrointestinale

Le manifestazioni gastrointestinali acute più comuni di una reazione indesiderata da farmaci sono il sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore e la perforazione secondaria da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). È stato stimato che 30 milioni di individui assumono quotidianamente FANS e che il 40% degli anziani, negli U.S.A., ricevono almeno una prescrizione annuale di FANS. Vi sono differenze significative nel rischio di reazioni gastrointestinali indesiderate fra i diversi FANS, con ibuprofene e piroxicam che presentano rispettivamente un rischio di 2 e 18 volte superiore rispetto ai controlli.

Le misure adottate per ridurre le reazioni indesiderate da farmaci legate ai FANS includono l'uso di analgesici alternativi, e la somministrazione assieme ai FANS, di antiacidi e antisecretori.

Oltre 900 sostanze, fra cui numerose erbe medicinali, possono indurre danno epatico. Un'epatite acuta farmaco-indotta è frequente, riguardando oltre il 2% delle ospedalizzazioni per reazioni indesiderate da farmaci.

La diarrea è un problema che comunemente si associa alla terapia antibiotica. In alcuni casi, a seguito di terapia antibiotica un batterio gastrointestinale non patogeno, il *Clostridium difficile*, può virulentarsi, determinando colite pseudomembranosa. Quasi tutti gli antibiotici, fra cui penicilline, macrolidi, cefalosporine, tetracicline, chinolonici e sulfamidici, sono stati implicati nell'infezione da *Clostridium difficile*, specie in soggetti con uno stato generale compromesso.

Le reazioni indesiderate da farmaci a carico della pelle

La pelle (cute) è il tessuto più comunemente colpito dalle reazioni indesiderate da farmaci. È stato calcolato che 1 su 1000 pazienti ospedalizzati vada incontro a una grave reazione cutanea da farmaci, che può mettere a rischio la vita. L'evento più grave è la cosiddetta necrosi epidermica tossica.

La necrosi epidermica tossica da sulfamidici e anticonvulsivanti può essere legata a un difetto altamente specifico, probabilmente ereditario, di alcuni soggetti nella capacità di inattivare certi metaboliti farmaci responsabili. Questo potrebbe essere un carattere ereditario. I parenti di primo grado dei pazienti colpiti da necrosi epidermica tossica dovrebbero evitare tutte le sostanze a rischio.

Le reazioni indesiderate da farmaci a carico del sistema nervoso

Tra le reazioni neurologiche acute indesiderate da farmaci, ricordiamo convulsioni, disturbi extrapiramidali, alterazioni neuromuscolari e ipertermia maligna. Le convulsioni farmaco-indotte si possono manifestare come conseguenza di un effetto tossico diretto o attraverso meccanismi metabolici che abbassano la soglia convulsivante del cervello.

Anche droghe assunte a scopo voluttuario, tra cui, in particolare, la cocaina, sono sempre più comuni.

Reazioni neuromuscolari ed autonome si possono presentare in modo acuto, specialmente durante il trattamento con antipsicotici, antiemetici e antidepressivi. Le posture anormali e gli spasmi muscolari riscontrati in queste condizioni possono essere confusi con altre patologie. Tali disturbi, in genere, si manifestano abitualmente entro una settimana dall'inizio del trattamento e sono particolarmente comuni in individui giovani, di sesso maschile.

Una reazione indesiderata rara ma grave ai farmaci antipsicotici è la sindrome neurolettica maligna, caratterizzata da rigidità, tremore, febbre, stato confusionale, instabilità vegetativa e leucocitosi. Tutti i neurolettici possono indurre una sindrome neurolettica maligna. Essa può variare da una condizione relativamente benigna e autolimitante a un disturbo devastante e talora fatale. La maggior parte dei pazienti, se opportunamente trattati, guarisce completamente dalla sindrome neurolettica maligna entro due settimane.

Le reazioni indesiderate da farmaci a carico del sistema nervoso

Nella pratica clinica l'insufficienza renale farmaco-indotta è comune, e può causare danni importanti, con eventi a volte mortali. Le manifestazioni acute variano e possono comprendere insufficienza renale acuta, sindrome nefritica, coliche renali ed ematuria. Il rene è un organo particolarmente a rischio di tossicità da farmaci in quanto sia farmaci che loro metaboliti si concentrano nel neurone, che è l'unità anatomica e funzionale del rene. I meccanismi del danno renale da farmaci comprendono: diminuita perfusione renale (causata da diuretici, FANS, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina), danno tubulare acuto (causato da

aminoglicosidi, tetraciclina, carbamazepina), nefrite interstiziale acuta (causata da penicillina, rifampicina, tiazidici), lesione della membrana basale del glomerulo (causata da sali d'oro, penicillamina, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina).

L'ematuria è una importante manifestazione di danno renale farmaco-indotto.

Le reazioni di anafilassi acuta causate da farmaci

Le reazioni anafilattiche sono reazioni allergiche mediate da anticorpi specifici in un individuo già sensibilizzato. L'anafilassi è la conseguenza dell'attivazione di cellule del sistema immunitario denominate mastociti e della liberazione, da parte di queste di mediatori dell'infiammazione. In oltre il 60% dei casi di anafilassi da farmaci è stato necessario il ricovero ospedaliero. I farmaci che più frequentemente determinano anafilassi sono le penicilline ed i FANS. La reazione anafilattica è caratterizzata da ipotensione, broncospasmo, orticaria ed edema laringeo. Lo scatenamento della reazione si verifica subito dopo l'esposizione, e dipende dalla via di somministrazione. Le reazioni anafilattiche sono più rapide dopo somministrazione parenterale, mentre si manifestano entro mezz'ora circa dall'ingestione orale.

Le considerazioni di cui sopra sono state condotte per sensibilizzare gli utenti dei nostri servizi telemedici sul fatto che reazioni o interazioni indesiderate da farmaci possono causare patologie o aggravare quelle per le quali si è fatto ricorso ad un farmaco. Per tale ragione è opportuno evitare il più possibile l'automedicazione, specie in situazioni di isolamento come a bordo di una nave, in cui, in caso di necessità, non è agevole ottenere direttamente assistenza medica.

.