

Terapia delle patologie reumatiche nel paziente anziano politrattato

Giovanni Di Giacinto

Medico di medicina generale
Specialista in Reumatologia
Mercatello Sul Metauro (PU)

Sempre più frequentemente il medico di famiglia ha in carico pazienti anziani affetti da patologie croniche, che utilizzano diversi farmaci anche per periodi prolungati, con il potenziale rischio di reazioni avverse e di interazioni farmacologiche. Nell'ambito delle terapie prescritte direttamente dal Mmg per patologie reumatiche è necessario porre attenzione all'elevato rischio iatrogeno, valutando attentamente il rapporto tra rischi e benefici

Nella pratica quotidiana il medico di medicina generale osserva prevalentemente soggetti anziani, essendo essi affetti frequentemente da una o più patologie croniche, per le quali vi è spesso la necessità di una politerapia farmacologica.

Ovviamente, in questi pazienti la politerapia farmacologica comporta un aumento del rischio di reazioni avverse, nonché di interazioni farmacologiche.

Viene definita una reazione avversa da farmaci (Adverse Drug Reaction, ADR):

► una qualsiasi reazione dannosa o spiacevole legata all'uso di un prodotto medicinale che faccia prevedere un rischio in caso di futuro utilizzo del farmaco e richieda prevenzione o trattamento specifico, oppure modificazione del dosaggio o sospensione del prodotto.

Per rischio iatrogeno si intende:

► il rischio di ADR che un soggetto o un gruppo di soggetti appartenenti a una ben definita categoria clinica o demografica presentano in caso di prescrizione e/o assunzione occasionale o continuativa di uno o più farmaci.

Le cause dell'elevato rischio iatrogeno nel soggetto anziano sono rappresentate dal progressivo consumo di farmaci con l'avanzare dell'età, dalle modificazioni, correlate all'età, della farmacocinetica e della farmacodinamica dei medicinali che ne possono alterare le con-

centrazioni sieriche e tissutali, dalle specifiche insufficienze d'organo proprie dell'età geriatrica, che rendono l'anziano più vulnerabile all'effetto tossico dei farmaci.

Tra le patologie croniche le malattie reumatiche sono quelle che più frequentemente colpiscono il soggetto anziano.

Tra di esse quelle più osservate nell'ambulatorio del Mmg sono l'osteoartrosi, l'osteoporosi, i reumatismi extra-articolari (periartrite di spalla, sindrome del tunnel carpale, ecc) e, nell'ambito dei reumatismi infiammatori, la polimialgia reumatica, l'artrite reumatoide e le artropatie da microcristalli (gota, condrocalcinosi).

I farmaci utilizzati per il trattamento di queste affezioni sono gli analgesici, principalmente il paracetamolo, gli antinfiammatori non steroidei non selettivi (FANS) e selettivi per la ciclossigenasi 2 (COXIB), i corticosteroidi, i farmaci di "fondo" (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs).

Analgesici

L'osteoartrosi (OA), nelle sue molteplici localizzazioni, è la patologia cronica di più frequente riscontro nella popolazione generale e rappresenta la causa più comune di disabilità nell'anziano. In Italia risulterebbero affetti da OA sintomatica circa quattro milioni di soggetti.

Secondo le indicazioni dell'European League Against Rheumatism (EULAR) il paracetamolo (PC), per la sua efficacia e tollerabilità, fino alla dose di 4 g/die, è l'analgesico orale da utilizzare come prima scelta nel dolore artrosico lieve-moderato e, se efficace, può essere somministrato anche a lungo termine.

Già in precedenza le linee guida dell'American Geriatrics Society (AGS) per la gestione del dolore cronico negli anziani indicavano che "nella maggior parte dei pazienti con dolore articolare da lieve a moderato causato dall'osteoartrosi, il paracetamolo allevia in maniera soddisfacente il dolore con un rischio di eventi avversi nettamente inferiore a quello dei FANS".

In contrasto con le raccomandazioni dell'EULAR e con le linee guida dell'American College of Rheumatology (ACR), la posologia del paracetamolo indicata nel foglietto illustrativo italiano è di 1-2 g/die, con un limite massimo di 3 g.

A dispetto delle segnalazioni di differenti effetti collaterali riportati nella scheda tecnica del farmaco, il paracetamolo risulta essere ben tollerato alle dosi terapeutiche e il suo favorevole profilo di sicurezza è generalmente elevato, superiore a quello dei FANS e simile a quello del placebo.

Tuttavia, dati provenienti da studi epidemiologici mettono in risalto elementi contrastanti, che vanno

dall'assoluta sicurezza del farmaco anche alle dosi di 4 g/die a rilievi che suggeriscono che al dosaggio >2.6 g/die gli effetti indesiderati siano sovrapponibili a quelli dei FANS.

Dal momento che il paracetamolo non inibisce la funzione piastrinica e non aumenta il rischio di lesioni della mucosa gastrica, esso viene generalmente preferito ai FANS per l'azione analgesica nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali.

Tuttavia, i livelli di INR dovrebbero essere attentamente monitorati in coloro che utilizzano dosi terapeutiche di paracetamolo per prolungati periodi di tempo. Il rischio emorragico sembra, peraltro, minore di quello dei pazienti che assumono un FANS o un COXIB, rendendo il farmaco l'analgesico non oppioide di scelta in questi casi.

Alcuni autori, analizzando il consumo di farmaci per affezioni muscolo-scheletriche in vari Paesi europei, hanno osservato come in Italia i farmaci più prescritti come prima scelta dai Mmg siano i FANS (circa 70%), seguiti dall'associazione analgesici-FANS (circa 20%) e, per ultimo, dagli analgesici (circa 4%) (Woolf et al, 2004).

Questi comportamenti si discostano nettamente dalle prescrizioni dei Mmg di altri Paesi europei, che indicano gli analgesici nel 60% dei casi in Gran Bretagna, nel 30% in Svezia e nel 20% in Svizzera.

Pertanto, tenendo conto che il paracetamolo è l'analgesico più frequentemente utilizzato, se ne può dedurre che la raccomandazione dell'EULAR riguardante l'utilizzo

Tabella 1

Classificazione dei principali antinfiammatori non steroidei*

Salicilati	Acido acetilsalicilico, diflunisal
Acidi arilalcanoici	Indometacina, diclofenac, aceclofenac, sulindac
Acidi 2-arilpropionici	Ibuprofene, flurbiprofene, ketoprofene, naproxene, oxaprozina
Acidi N-arilantranilici	Acido mefenamico
Acidi arilacetici	Ketorolac, tolmetina
Oxicam	Piroxicam, meloxicam, cinnoxicam, lornoxicam
Sulfonanilidi	Nimesulide
COXIB	Celecoxib, etoricoxib

*In base alle caratteristiche chimiche dei principi attivi

del farmaco come prima scelta nel trattamento del dolore artrosico venga nel nostro Paese completamente disattesa.

Il principale limite per un suo impiego più ampio nella terapia delle patologie osteo-articolari è rappresentato dal costo del farmaco che, sebbene non elevato, è a totale carico del paziente, in quanto le confezioni in commercio (esclusa l'associazione con la codeina) sono classificate nella fascia C del Prontuario farmaceutico.

Altri motivi spiegano però il maggiore utilizzo dei FANS rispetto al paracetamolo nel dolore artrosico. In particolare, trial clinici randomizzati e studi di metanalisi farebbero ritenere che i primi siano più efficaci nel controllare il dolore nei pazienti artrosici e, inoltre, indagini cliniche dimostrano che gli stessi pazienti li preferiscono al paracetamolo nel controllo della

sintomatologia dolorosa correlata alla patologia degenerativa osteo-articolare.

Antinfiammatori non steroidei

I FANS sono i farmaci più utilizzati dagli anziani nel trattamento del dolore artrosico e delle affezioni reumatologiche a componente flogistica (per esempio artrite reumatoide, artropatie da microcristalli, ecc).

Sono un gruppo numeroso di farmaci che, pur avendo caratteristiche chimiche differenti (tabella 1), condividono gli stessi effetti generali (antinfiammatori, analgesici e antipiretici). Sono farmaci di comprovata efficacia, sebbene siano gravati dal rischio di effetti collaterali anche gravi, principalmente a carico degli apparati gastrointestinale e cardiovascolare e dell'emuntorio renale. Inoltre, non raramente, determinano la comparsa di effetti tossici anche a livello cutaneo, ematologico ed epatico (in primis nimesulide).

Nei pazienti in trattamento cronico con un FANS disturbi gastrointestinali non specifici, rappresentati da dolore epigastrico, dispepsia, nausea, vomito e diarrea, sono piuttosto frequenti, osservandosi nel 25-50% dei soggetti utilizzatori.

Questi sintomi influiscono sull'aderenza del paziente al trattamento

Effetti indesiderati del paracetamolo

Segnalate reazioni cutanee di vario tipo e gravità, inclusi casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica.

Segnalate reazioni di ipersensibilità quali rush cutanei con eritema o orticaria, angioedema, edema della laringe, shock anafilattico.

Segnalati, inoltre, i seguenti effetti indesiderati: trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi, alterazione della funzionalità epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), reazioni gastrointestinali e vertigini.

prescritto e comportano frequentemente il passaggio da una molecola a un'altra, determinano costi supplementari legati alla terapia dei sintomi gastrici e non raramente portano all'esecuzione di indagini endoscopiche per escludere ulcere peptiche latenti o neoplasie.

L'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali clinicamente significativi è del 3-4.5% e dell'1.5% quella di complicanze gravi (sanguinamento gastrointestinale superiore e perforazione).

Malgrado la bassa percentuale di rischio, la vasta diffusione d'uso di questi farmaci rende la gastropatia da FANS una causa importante di morbilità e mortalità in tutto il mondo.

Non tutti i soggetti che assumono FANS sono esposti allo stesso rischio di eventi avversi gastrointestinali gravi correlati all'impiego di questi farmaci.

Sono stati identificati alcuni "fattori di rischio" di tossicità gastrointestinale, che vanno tenuti in debita considerazione quando si utilizza un FANS in un soggetto anziano. Questi sono rappresentati dall'età avanzata (>65 anni), da una storia di ulcera o di pregresso sanguinamento gastrointestinale, dall'impiego concomitante di due o più FANS, dall'utilizzo di FANS a dosi elevate e/o per periodi protratti, dall'impiego concomitante di anticoagulanti orali o corticosteroidi.

In aggiunta, nella scelta di un FANS va considerato che all'interno di questa classe di farmaci esistono significative differenze in termini di tossicità gastrointestinale, che possono essere vantaggiosamente sfruttate nella prevenzione della gastropatia. In particolare, alcuni studi indicano nell'ibuprofene il principio attivo che presenta una minore tossicità gastrica, rispetto al piroxicam e all'indometacina, che si caratterizzano invece per una maggiore gastrolesività.

I COXIB sono stati sviluppati con l'obiettivo di ridurre la tossicità gastrointestinale dei FANS tradizionali. Studi clinici hanno confer-

mato che essi, rispetto ai FANS, riducono il rischio di tossicità gastrointestinale e mantengono un'efficacia antinfiammatoria e antiodorifica sostanzialmente sovrapponibile. Tuttavia, nel corso dello sviluppo clinico di queste molecole è inaspettatamente emerso un incremento significativo del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, quali infarto del miocardio e ictus cerebrale. Anche se in proporzioni diverse, nessun COXIB sembra essere esente da un aumento del rischio cardiovascolare.

I principali meccanismi ipotizzati alla base dell'aumentato rischio sono rappresentati dall'effetto ipertensivo e dallo sbilanciamento tra fattori pro e antitrombotici. Questa ultima ipotesi patogenetica è attualmente quella più accreditata.

La prostaciclina, sintetizzata dall'endotelio vasale principalmente attraverso l'attività della ciclossigenasi-2 ha un'importante azione vasodilatatrice e antiaggregante piastrinica. I COXIB, bloccando selettivamente l'attività della COX-2, inibiscono la sintesi vascolare di prostaciclina senza alterare la sintesi di trombossano A2, principale prodotto dell'attività della COX-1 piastrinica, favorendo uno stato protrombotico.

Alla luce di queste osservazioni la Food and Drug Administration e l'Agenzia Europea dei Medicinali hanno dato il via a una serie di controlli sulla sicurezza e tollerabilità sia dei COXIB che dei FANS, che hanno portato alla conclusione che entrambi aumentano il rischio cardiovascolare se assunti in maniera continuativa, per cui andrebbero utilizzati alla dose più bassa e per il più breve tempo possibile.

Altro rilevante problema correlato all'impiego dei FANS, in particolare nei pazienti anziani con cardiopatia pregressa, è la possibile comparsa di uno scompenso cardiaco congestizio.

Ulteriori conferme che i FANS possono rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, specie nei pazienti con scompenso cardiaco o a rischio di esso,

vengono da uno studio, di recente pubblicazione, che mostra un aumento dose-correlato del rischio di decesso e di re-ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o infarto del miocardio con tutti i FANS, COX-2 selettivi e non (Gislason et al, 2009).

A tale proposito una dichiarazione dell'American Heart Association suggerisce che "pazienti con malattie cardiovascolari o ad alto rischio di malattia coronarica devono ricevere, ove necessario, paracetamolo e, come seconda scelta, acido acetilsalicilico. Solo quando questi trattamenti abbiano fallito, il medico deve considerare la prescrizione di FANS, in particolare quelli non selettivi per la COX-2. Questi pazienti non dovrebbero assumere FANS disponibili come OTC, di libera vendita e utilizzati senza prescrizione medica, spesso all'insaputa del medico curante.

Un altro potenziale rischio associato alla somministrazione dei FANS è rappresentato dalla tossicità renale, di non rara osservazione nei pazienti anziani.

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine renali può favorire la riduzione del flusso sanguigno renale e del filtrato glomerulare, con conseguente insufficienza renale, ritenzione di sodio e comparsa di edemi e ipertensione arteriosa. Inoltre, l'interferenza sull'attività del sistema renina-aldosterone e dell'ormone antidiuretico, sempre secondaria all'inibizione delle sintesi delle prostaglandine, spiega la possibile osservazione di iperkaliemia e iponatriemia in corso di trattamento con FANS.

I pazienti con una nefropatia latente, scompenso cardiaco congestizio, diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, ipovolemia (uso di diuretici, diarrea profusa, iperidrosi), condizioni cliniche di costante osservazione negli ambulatori dei Mmg, sono particolarmente esposti all'insorgenza di una nefropatia da FANS. Anche una dose bassa di un FANS, tale da avere un effetto antinfiammatorio minimo, può determinare un'insufficienza renale.

L'impiego dei FANS può favorire anche la comparsa di interazioni farmacologiche nei pazienti anziani per l'ampio uso continuativo di politerapie.

Nella maggior parte dei casi le interazioni tra farmaci rappresentano un fenomeno indesiderato e potenzialmente sfavorevole. Il loro esito può essere la perdita o la diminuzione dell'efficacia di uno o più principi attivi, oppure la comparsa di effetti collaterali anche gravi.

Le interazioni possono estrinsecarsi attraverso un meccanismo farmacocinetico o farmacodinamico. Le interazioni farmacocinetiche sono più frequenti, ma meno facilmente prevedibili rispetto a quelle farmacodinamiche e possono riguardare ognuna delle quattro fasi classiche della farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione).

Numerose sono le potenziali interazioni tra i FANS e i farmaci più comunemente utilizzati dai pazienti anziani (antipertensivi, antidiabetici orali, anticoagulanti orali, antiaggreganti piastrinici, ecc.).

La somministrazione di FANS in pazienti in trattamento con ACE-inibitori o antagonisti dell'angiotensina II può favorire la riduzione dell'effetto ipotensivo di questi farmaci, l'aumento del rischio di insufficienza renale e di iperkaliemia. Pertanto, questa associazione andrebbe possibilmente evitata e, se questo non è possibile, è opportuno un costante monitoraggio della pressione arteriosa, della funzionalità renale e della concentrazione sierica degli elettroliti.

Potenzialmente pericolosa è l'associazione tra FANS e diuretici (quanti nostri pazienti, soprattutto anziani, utilizzano diuretici nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e dello scompenso cardiaco!), per l'aumento del rischio di nefrotossicità acuta da FANS e di iperkaliemia (con i diuretici risparmiatori di potassio), per la ri-

duzione dell'azione diuretica e antipertensiva.

Nel caso di concomitante somministrazione, particolare attenzione va posta nei pazienti ipertesi, con patologie cardiovascolari e comunque nei soggetti anziani, controllando periodicamente la pressione arteriosa, la funzionalità renale e gli elettroliti plasmatici.

I FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo di calcioantagonisti e betabloccanti.

Particolare cautela richiede l'utilizzo dei FANS in pazienti in terapia con anticoagulanti orali, anch'essi sempre più numerosi nei nostri ambulatori. Se possibile sarebbe opportuno evitare tale associazione, ma se richiesta si rende necessario un frequente controllo del tempo di protrombina e un adattamento del dosaggio dell'anticoagulante.

Un potenziamento dell'azione ipoglicemizzante degli antidiabetici orali, soprattutto le sulfaniluree, per un'azione di spiazzamento dai siti di legame sulle proteine plasmatiche, può essere favorito dai FANS.

Pertanto, in caso di contemporanea somministrazione, è opportuno un controllo periodico dei valori della glicemia e, se indicato, un adattamento delle dosi degli ipoglicemizzanti orali.

Ad ulteriore conferma della cautela con la quale i FANS devono essere somministrati nei pazienti anziani sta la potenziale interazione con altri farmaci, in particolare aminoglicosidi, chinolonici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), antiepilettici, litio, methotrexate, antiacidi, ginkgo biloba, ecc.

■ Corticosteroidi

I corticosteroidi (CS) sono farmaci di largo uso in campo reumatologico per la loro importante azione antinfiammatoria e immunomodulatrice.

Le principali indicazioni al loro impiego nella terapia delle patologie reumatiche dell'anziano sono

rappresentate dalla polimialgia reumatica (PM) e dall'artrite reumatoide (AR).

La polimialgia reumatica risponde rapidamente a basse dosi di corticosteroidi e ha una prognosi favorevole (tabella 2).

Il ruolo dei corticosteroidi nella terapia dell'artrite reumatoide è tuttora materia di dibattito in ambito reumatologico. Un esempio di questa diatriba è la simultanea pubblicazione sulla stessa rivista (*Arthritis Care Research*) di due articoli a firma di illustri reumatologi, dai provocatori titoli, rispettivamente di "Questione risolta: il prednisone a bassa dose è indicato come trattamento standard nei pazienti con AR" (Conn D) e "Questione risolta: i glicocorticoidi a bassa dose non sono né sicuri né efficaci nel trattamento a lungo termine dell'AR" (Saag KG). Inoltre, il particolare interesse per l'argomento è testimoniato dal considerevole numero di editoriali e rassegne pubblicate su autorevoli riviste mediche (*Annals of the Rheumatic Diseases, Clinical and Experimental Rheumatology*).

Nell'ultimo aggiornamento delle linee guida per il trattamento dell'artrite reumatoide dell'American College of Rheumatology

Tabella 2

Criteri diagnostici della polimialgia reumatica

- Età superiore a 50 anni
- Dolore e rigidità, della durata di almeno un mese, interessanti almeno due delle seguenti aree:
 - Spalle e braccia
 - Anche e cosce
 - Collo e dorso
- VES > 40 mm/h
- Esclusione di altre patologie
- Rapida risposta alla terapia con corticosteroidi

Evans JM, Hunder GG, 1998

viene indicato che “basse dosi orali di corticosteroidi (10 mg o dosi inferiori/die di prednisone) sono altamente efficaci nell’alleviare i sintomi nei pazienti con AR in fase attiva.

Frequentemente, una sinovite articolare ricompare quando i corticosteroidi vengono sospesi, anche in pazienti in concomitante trattamento con uno o più DMARDs. Pertanto, molti pazienti con AR sono funzionalmente dipendenti dai corticosteroidi e continuano a essere utilizzati per periodi prolungati”.

Si può pertanto condividere quanto affermato da Bijlsma et al (*Ann Rheum Dis*, 2003) in riferimento all’impiego dei corticosteroidi nei pazienti con artrite reumatoide: “una bassa dose di corticosteroidi, così come un bicchiere di vino, può essere benefica in alcuni soggetti, mentre un’alta dose di corticosteroidi, così come una bottiglia di vino, è pericolosa per tutti. In entrambi i casi l’assunzione a lungo termine potrebbe essere pericolosa”.

Il principale problema correlato all’uso dei corticosteroidi è rappresentato dagli inevitabili effetti collaterali, che in generale sono proporzionali alla dose e alla durata del trattamento (tabella 3).

Tra questi, l’osteoporosi (OP) e le fratture ossee rappresentano quelli più importanti per la frequenza con la quale si verificano e per l’impatto clinico e sociale che determinano.

Il rischio di frattura in corso di trattamento cronico con questi farmaci appare essere dose-dipendente. Tuttavia, studi epidemiologici osservazionali hanno evidenziato che già per dosi giornaliere di 2.5 mg di prednisone si ha un incremento del rischio di frattura in generale, vertebrale e femorale in particolare (van Staa TP et al, 2000; Vestergaard P et al, 2005).

Riguardo all’osteoporosi da corticosteroidi i dati attualmente disponibili evidenziano che non esiste una dose soglia di sicurezza per gli effetti dei corticosteroidi sull’osso, o che tale soglia è comunque inferiore a quella comunemente identificata in 7.5 mg di prednisone o equivalenti, che l’osso trabecolare è principalmente coinvolto, che la riduzione della massa ossea (5-15%) si verifica rapidamente (6-12 mesi) dopo l’inizio della terapia, che il rischio di fratture, principalmente vertebrali, aumenta rapidamente (75% entro i primi tre mesi) dopo l’inizio della terapia e persiste per tutta la durata del trattamento, seppur di

minore entità, che le fratture si riscontrano per valori di densità minerale ossea più elevati rispetto a quelli di altri tipi di osteoporosi, suggerendo alterazioni anche di tipo qualitativo dell’osso indotte dai corticosteroidi.

Questi motivi spiegano perché nella nota AIFA n. 79 i bisfosfonati (alendronato, risedronato e alendronato + vitamina D3) vengano dispensati a carico del Ssn per “pazienti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento per un periodo superiore a tre mesi con dosi superiori a 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri CS”.

Nonostante l’ampia documentazione di tipo epidemiologico e fisiopatologico degli effetti dei corticosteroidi sull’osso, sia in termini di osteoporosi sia di fratture, il loro impatto è ancora sottovalutato da parte dei pazienti, ma anche dalla stessa classe medica.

Infatti, la percentuale di soggetti in terapia con corticosteroidi, che riceve una qualunque forma di prevenzione o di terapia per l’osteoporosi, oscilla tra il 14% e il 21%, e in meno del 10% di tali pazienti viene richiesta una misurazione della densità minerale ossea, secondo quanto emerge da indagini condotte nell’ambito della medicina generale e della specialistica.

Pertanto, in considerazione della rapidità dei loro effetti ossei, in tutti i pazienti che iniziano ad assumere corticosteroidi, indipendentemente dalla dose, purché per un periodo che si presume sarà superiore a tre mesi, si rende necessaria la rapida adozione di misure generali (sensibilizzazione dei pazienti e correzione dei fattori di rischio modificabili per osteoporosi, assunzione di un’adeguata quantità di calcio per via alimentare, correzione di un’eventuale ipovitaminosi D con supplementazione farmacologica, utilizzazione della dose minima efficace di corticosteroide preferibilmente in un’unica somministrazione mattutina) e, se necessario, iniziare un

Tabella 3

Effetti collaterali dei corticosteroidi

Potenzialmente prevedibili	Non prevedibili
Acne vulgaris	Vasculopatia aterosclerotica
Scopenso cardiaco e ritenzione idrica	Cataratta
Diabete mellito	Disturbi dell’umore
Glaucoma	Miopia
Iperensione arteriosa	Osteonecrosi
Osteoporosi	Infezioni
Ulcera peptica	Cute sottile, facilità all’ecchimosi
Disturbi del sonno e della memoria	Aumento del peso corporeo

Bijlsma et al, 2003

trattamento farmacologico con bisfosfonati.

Nella pratica clinica quotidiana i pazienti in trattamento cronico con corticosteroidi non infrequentemente si preoccupano di più per gli effetti collaterali "minori", sebbene più "apparenti", quali la facies cushingoide, l'assottigliamento della cute e la comparsa delle ecchimosi.

È compito del medico di medicina generale spiegare loro che tali effetti collaterali non sono pericolosi e non rendono necessaria la sospensione della terapia.

■ Farmaci di "fondo"

Tra i farmaci di "fondo" utilizzati nei soggetti con artrite reumatoide, il methotrexate è diventata la molecola di prima scelta nel trattamento di questa patologia potenzialmente invalidante.

Il suo impiego sempre maggiore, anche nei pazienti anziani, impone al medico di medicina generale un'adeguata conoscenza dei suoi effetti collaterali, alcuni dei quali particolarmente pericolosi, e delle sue potenziali interazioni farmacologiche.

I principali effetti tossici "minori" del farmaco sono rappresentati da nausea, vomito, diarrea, stomatite, alopecia, malessere, cefalea, vertigini. Tali effetti si osservano nel 20-30% dei pazienti in trattamento e sono talvolta causa di sospensione della terapia.

Gli effetti collaterali "maggiori" a carico di fegato, polmoni, midollo osseo e reni si verificano in percentuale minore rispetto ai precedenti, ma possono essere minacciosi per la vita.

Circa il 30% dei pazienti in terapia continuativa con methotrexate presenta un'elevazione dei valori sierici delle transaminasi. Tali valori ritornano nei limiti della norma con la riduzione della dose settimanale del farmaco, con la modifica di una concomitante terapia con FANS, con la supplementazione di acido folico e, talvolta, anche con la continuazione della

terapia allo stesso dosaggio. Valori di transaminasi superiori a due volte i normali livelli per un periodo superiore a un mese rendono necessaria la sospensione della terapia.

Una polmonite da ipersensibilità indotta da methotrexate è una rara complicazione, ma potenzialmente pericolosa per la vita. I sintomi con la quale si manifesta sono rappresentati da dispnea, tosse secca e febbre, associati a cefalea, malessere, cianosi, ipossiemia e segni restrittivi di funzione polmonare. La pneumopatia non è correlata alla dose cumulativa del farmaco e si può manifestare nelle fasi iniziali o tardive del trattamento. L'età avanzata costituisce il principale fattore predittivo di tossicità polmonare correlata al farmaco.

Tra le complicanze ematologiche correlate all'impiego di dosi settimanali del farmaco in pazienti con artrite reumatoide sono segnalate principalmente leucopenia e piastrinopenia, peraltro di modesta entità.

Un'alterata funzionalità renale, una deplezione di acido folico, l'età avanzata, una concomitante infezione, l'associazione con politerapie farmacologiche e il trattamento con trimetoprim-sulfametossazolo sono stati identificati come fattori di rischio di tossicità midollare.

L'escrezione di methotrexate e dei suoi metabolici è ritardata in pazienti con alterata funzionalità renale, aumentando potenzialmente la tossicità del farmaco. Il trattamento può anche danneggiare la funzionalità renale, principalmente nei pazienti anziani.

Il compito del medico di medicina generale è quello di controllare la tossicità del farmaco, facendo eseguire ai propri pazienti alcune indagini (emocromo completo, dosaggio delle transaminasi e della creatinina sierica) a intervalli mensili nei primi tre mesi di trattamento e, successivamente, almeno ogni tre mesi.

Il farmaco dovrebbe essere sospeso temporaneamente, possibilmente in accordo con lo specialista di ri-

ferimento del paziente, in caso di aumento dei livelli della creatinina sierica e delle transaminasi (tre volte i valori normali), di leucopenia e/o piastrinopenia, di stomatite, di infezioni acute, di concomitante patologia severa, di sintomi acuti polmonari.

■ Conclusioni

Troppi pazienti anziani continuano ad assumere farmaci antinfiammatori non steroidei nel trattamento del dolore muscolo-scheletrico, laddove un semplice analgesico come il paracetamolo potrebbe produrre gli stessi benefici con una minore tossicità.

Quando si renda necessario impiegare un FANS nel trattamento sintomatico della patologia reumatica, la scelta del medico dovrebbe ricadere sulle molecole dotate di una migliore tollerabilità gastrointestinale.

Poiché il rischio di tossicità aumenta in modo significativo con l'aumentare della dose e della durata del trattamento, viene raccomandato in generale di impiegare FANS e COXIB alla dose minima efficace e per il più breve tempo possibile e, nel caso di trattamenti a lungo termine, di valutarne periodicamente la necessità di impiego.

L'osteoporosi e le fratture ossee rappresentano gli effetti collaterali più frequenti correlati all'impiego protratto di corticosteroidi, particolarmente temibili nel paziente anziano, che spesso presenta già un'evidente riduzione della massa ossea correlata all'età.

L'utilizzo sempre maggiore del methotrexate anche nei pazienti anziani con artrite reumatoide impone al medico di medicina generale una migliore conoscenza dei possibili effetti collaterali del farmaco, alcuni dei quali particolarmente pericolosi.

Bibliografia disponibile online

www.passonieditore.it - www.aimef.org