



## Il medico ed il farmaco



Il medico di fronte al paziente imposta il procedimento diagnostico in base a quanto gli è dato di osservare. Il suo ragionamento è essenzialmente induttivo e come tale può esitare in un risultato originale, che è la diagnosi. Data la diagnosi, l'impostazione della terapia deriva invece da un procedimento deduttivo: partendo da un'ipotesi (l'entità nosologica diagnosticata) il medico può predire che un intervento terapeutico specifico sortirà effetti benefici se l'ipotesi era corretta.

Un paziente febbrile con dolore addominale in fossa iliaca destra, alvo chiuso, segni obiettivi di risentimento peritoneale e leucocitosi con aumento dei polimorfonucleati induce il medico alla diagnosi di appendicite acuta; in base ai dati obiettivi rilevati e all'anamnesi il medico sceglierà fra un intervento conservativo con antibiotici o un'appendicectomia.

La risoluzione della sintomatologia nel primo caso, o l'asportazione dell'appendice infetta nel secondo, costituisce allo stesso tempo terapia e conferma dell'ipotesi diagnostica.

Si può aggiungere che i criteri di scelta fra intervento conservativo e chirurgico lasciano al medico una certa libertà (responsabilità) di valutazione, tant'è che non tutti i medici assumono la stessa decisione di fronte a casi simili, e che spesso la scelta è condizionata dalla disponibilità di risorse ambientali.

Ma entrambi questi fattori, ancorché determinanti ai fini della scelta terapeutica, non alterano i termini del processo razionale. Altri fattori, per esempio l'abbondanza di risorse diagnostiche, possono interferire con la linearità del procedimento diagnostico.

Il ragionamento diagnostico dovrebbe svilupparsi gradualmente in base ai sintomi rilevati, che indirizzano il medico nella scelta degli ulteriori esami clinico-laboratoristici cui sottoporre il paziente. Per cui, nessun esame andrebbe richiesto al di fuori di un protocollo flessibile con sviluppo a cascata.

In realtà questo modello di procedimento diagnostico sopravvive solo nelle lezioni di docenti raffinati, capaci di descrivere il caso clinico tenendo viva l'attenzione dei discenti attraverso il loro diretto coinvolgimento nel ragionamento.

Nella pratica clinica si è imposto il modello della diagnostica a tutto campo e il paziente giunge all'attenzione del medico assieme ai risultati degli esami di routine, buona parte dei quali risulterà a posteriori inutile.

L'elenco degli esami varia in base alle caratteristiche e risorse dei singoli servizi, ma nel singolo servizio la loro indispensabilità è a priori. Il medico interroga e visita il paziente avendo a disposizione una serie di informazioni obiettive che consentono di restringere immediatamente il numero di possibilità diagnostiche e che più rapidamente indirizzano verso la scelta di indagini cliniche risolutorie o, addirittura, alla diagnosi.

Le nuove conoscenze biomediche e le tecnologie che ne consentono l'utilizzo costituiscono un reale miglioramento in termini di precocità e certezza diagnostiche. Non è corretto parlare di tecnologie che impigriscono il medico nel suo ragionamento clinico; le risorse veramente innovative forniscono dati obiettivi che consentono ipotesi parziali, senza alterare il carattere induttivo del ragionamento.

È evidente che un uso corretto delle tecnologie diagnostiche non deve sfociare in forme di accanimento diagnostico né di consumismo clinico. Sarebbe scorretto sia nei confronti del paziente, poiché ogni indagine clinica ha un suo grado d'invasività, sia in termini di spreco di risorse economiche.

D'altro canto, considerando quali vantaggi può comportare una diagnosi precoce, l'impiego ridondante di qualche esame diagnostico è in genere accettato senza riserve. L'attuale abbondanza di risorse farmacologiche e la proposta continua di nuovi principi attivi tende a modificare la fase d'impostazione terapeutica in analogia alla fase diagnostica.

Per evitare errori occorre tenere a mente il principio che mentre è importante mettere a fuoco ogni singolo sintomo, non è detto che ciascun sintomo debba trovare uno specifico rimedio farmacologico; o addirittura, che ogni effetto collaterale prevedibile dato l'uso di un farmaco debba prevedere una prescrizione aggiuntiva.

Quest'approccio deriva da un'impostazione fisiopatologica del ragionamento terapeutico che è stata superata dalla medicina basata sulle evidenze. L'approccio fisiopatologico più che deduttivo era aprioristico: alla base del sintomo A c'è il processo patogenetico B, per cui occorre intervenire con un farmaco che abbia il meccanismo di azione C che interrompe B. Se il farmaco ha anche altri effetti non richiesti, occorre prevederli e antagonizzarli prima che si presentino ecc.

Il ragionamento è aprioristico in quanto basato su presupposti e ipotesi e non su dati di fatto comprovati da una casistica clinica. Oggi il medico considera risorsa terapeutica per una determinata patologia solo il farmaco o l'associazione di farmaci che si sono dimostrati più utili, cioè che hanno dimostrato la percentuale più elevata d'efficacia e la più bassa di tossicità, in studi clinici controllati. Uno studio clinico correttamente eseguito che non conferma un presupposto fisiopatologico può divenire prova dell'inconsistenza del presupposto stesso, ma è prima di tutto uno strumento utile per le scelte del medico.

È logico da immaginare che un nuovo farmaco arrivi alla sperimentazione clinica a seguito di una sperimentazione preclinica che abbia soddisfatto anche un ragionamento di tipo fisiopatologico. Ma è poi la clinica che decide se un farmaco è utile o no. Ed è sempre più frequente il caso di principi attivi che creano grandi aspettative terapeutiche in base agli studi sull'originalità del loro meccanismo d'azione, e che si rivelano una parziale o totale delusione in clinica.

È utile ripetere che anche in questi casi un passo avanti viene fatto in termini di conoscenze biomediche, poiché il determinare la reale efficacia di un principio attivo selettivamente su una funzione biologica serve anche a chiarire ed, eventualmente, ridimensionare il ruolo di questa funzione nell'eziopatogenesi di un disturbo.

La ricerca farmacologica del ventesimo secolo ha decisamente trasformato la professione medica in quanto la ha arricchita di medicinali per diverse forme di patologia d'elevata efficacia e di tossicità accettabile. Per quanto paradossale possa apparire, questa condizione di abbondanza di risorse terapeutiche propone dei problemi nuovi, che sono soprattutto di due tipi.

Il medico sa che il trattamento più sicuro per un paziente, per esempio un iperteso, è dato dal farmaco che è risultato più utile negli studi clinici sull'ipertensione. Sa anche che, avendo a disposizione diversi farmaci efficaci nell'ipertensione, può e deve pretendere come prove d'efficacia i criteri più severi: i cosiddetti endpoints hard o forti. Non basta più sapere che un farmaco riduce la pressione arteriosa; i soggetti ipertesi hanno un'aspettativa di vita ridotta rispetto a quella della popolazione generale, e il farmaco di prima scelta, se esiste, deve essere fra quelli di cui si è dimostrata la capacità di prolungare la vita dei pazienti ipertesi.

Sottolineare un concetto così solidamente costruito sembra banale e inutile. Ma la sua applicazione trova come ostacolo pratico il fatto che per giungere alla dimostrazione di questo tipo d'efficacia occorre un numero di anni sufficiente spesso a dare di un farmaco ancora utile l'immagine di rimedio datato e superato.

I farmaci datati sono anche quelli di cui si conoscono meglio gli effetti collaterali e sono bersagli facili da parte di chi ha da promuovere un farmaco nuovo che abbia le stesse indicazioni cliniche e i cui effetti avversi, così come la reale efficacia, sono meno noti in quanto commercializzato per un tempo più breve.

Il primo tipo di problema che il medico deve affrontare è se scegliere un farmaco d'efficacia maggiormente consolidata o uno più recente, con un meccanismo d'azione innovativo, ma clinicamente meno sicuro. Si tratta di una scelta strutturale che non deve mai assumere il carattere di rifiuto dell'innovazione. Il farmaco nuovo deve essere utilizzato perché potrebbe veramente rivelarsi superiore agli altri e il medico, se convinto dalle sperimentazioni cliniche che ne delineano l'efficacia, non può rinunciare a un'esperienza sui suoi pazienti.

Il criterio da seguire nella scelta dei pazienti cui prescrivere il farmaco innovativo potrebbe essere il "principio di incertezza" secondo Richard Peto e Colin Baigent: "se ... il medico è sostanzialmente incerto su quale dei due farmaci sarebbe più appropriato per quel paziente ". Criterio non facile che in realtà significa: "se il farmaco più consolidato non dà maggiori garanzie per quel tipo di paziente", considerando che dovrà farne un uso continuativo per anni.

Il secondo tipo di problema è intrinseco alla condizione d'abbondanza di risorse terapeutiche, che è di per sé un incentivo al consumismo farmacologico secondo cui ogni sintomo, spontaneo o indotto, deve avere il suo rimedio. Per esempio: dolore, quindi farmaco analgesico; ma questo potrebbe essere gastrolesivo, quindi farmaco gastroprotettivo.

Questo ragionamento non ha neppure una base fisiopatologica ma segue il criterio del "non si sa mai ", che andrebbe evitato perché non scientifico. Questo genere di responsabilità e problematiche che complicano la professione medica sarebbe meno gravoso se i farmaci che arrivano alla commercializzazione rispondessero a criteri assoluti d'efficacia e sicurezza.

Ma il termine assoluto non fa parte delle categorie biologiche e sia l'efficacia che la sicurezza dei farmaci restano concetti relativi alla singola patologia, alla variabilità interindividuale, alle eventuali associazioni consentite ecc.