Nifedipina sublinguale: uso rischioso, talvolta illegittimo, ma sempre in auge

Data 11 luglio 2004
Autore dzamperini

E' nozione comune come si faccia largo uso, soprattutto nelle strutture di P.S., della nifedipina sublinguale in occasione di crisi ipertensive. Viene apprezzata dagli operatori soprattutto la potenza e la rapidita' d' effetto del farmaco, certamente molto elevate. A questa efficacia, pero', si affiancano numerosi problemi collegati agli effetti secondari, spesso molto gravi, e non infrequenti.
Una breve storia
Nel 1995 la FDA, attraverso il suo Cardiorenal Advisory Committee, decise all' unanimita' che la nifedipina sublinguale non dovesse essere approvata per il trattamento delle emergenze ipertensive.
Nonostante questa decisione (basata su autorevoli pareri contrari a tale abitudine terapeutica) l'uso della nifedipina sublinguale rimase (e rimane) diffusissimo in tutto il mondo, soprattutto nei dipartimenti di emergenza e nelle corsie ospedaliere, dove assumeva addirittura in alcuni casi la connotazione di prescrizione routinaria, specialmente nei pazienti in fase postoperatoria.
Nel 1996 venne pubblicata una review sui danni potenziali causati dalla nifedipina sublinguale nell' emergenza ipertensiva. E' da sottolineare come la nifedipina short-acting sublinguale non sia mai stata approvata per il trattamento di alcuna forma di ipertensione. (Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, et al. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? JAMA 1996; 276: 1328-1331.).

In seguito alla pubblicazione del sesto report sull'ipertensione (Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth Report of Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413.), l'uso della nifedipina short-acting diminui' drasticamente negli USA:
"L'obiettivo iniziale della terapia nelle emergenze ipertensive è di ridurre in media la pressione arteriosa di non più del 25% (entro minuti a 2 ore), poi verso i 160/100 mm Hg tra 2 e 6 ore, evitando eccessive cadute pressorie che possono precipitare ischemia cerebrale, renale, o coronarica. Benché la somministrazione sublinguale di nifedipina ad azione rapida è stata largamente usata a questo scopo, parecchi suoi effetti avversi sono stati riportati con il suo uso e l'incapacità di controllare l'andamento o il grado di caduta della pressione fa questo agente inaccettabile. L'uso routinario di nifedipina sublinguale ogni volta che la pressione sale oltre un determinato livello postoperatorio in pazienti ricoverati in clinica è altresì non appropriato."
Restava prescritta per l' unica indicazione approvata dalla FDA (angina variabile).
L' uso antipertensivo urgente e' restato invece solidamente radicato in parecchi paesi dell' Europa e del Sudamerica.

Nel 2000 veniva riportato (Micromedex: Clinical reviews hypertensive crisis treatment: antihypertensives - calcium antagonists a. nifedipine) un ulteriore parere negativo dell' FDA:
" 1) La nifedipina orale (specialmente la somministrazione sublinguale) e' controindicata nel trattamento delle emergenze ipertensive a causa dell' imprevedibilita' della caduta nella pressione arteriosa. Non e' stata approvata dall' FDA per il trattamento in questa indicazione a causa della mancanza di dati di risultato e di associazione con effetti contrari seri (compresi ischemia cerebrovascolare, ictus, ipotensione severa, infarto miocardico acuto, difetti di conduzione, affezioni fetali) e morte (Grossman, 1996).
2) l'assorbimento di nifedipina dalla mucosa orale è risultati difficile, e la somministrazione sublinguale mostra esiti contraddittori; la maggior parte del farmaco è assorbito dalla mucosa intestinale (Grossman, 1996). L' estrazione del contenuto della capsula con la siringa [tecnica in uso all' epoca negli USA, ndr] comporta un dosaggio incostante; un piccolo studio ha trovato una gamma di 3.8 - 9.8 mg estratti dalla capsula di 10-mg, in base alla tecnica dell'operatore (Woods, 1997).
(3) L' uso di nifedipina per le emergenze o le urgenze ipertensive è altamente discutibile (DiMichele, 1997; Meggs, 1997; Semplicini, 1997; Thomas, 1997; Fenichel, 1997; Messerli, 1997; Fanning, 1997). Sono necessari ulteriori studi per supportarne l' uso in queste circostanze (Winker, 1997; DiMichele, 1997). ".

Oggi, in Italia
La nifedipina resta uno dei farmaci antipertensivi piu' diffusi in Italia.
Commercializzato da diverse Aziende farmaceutiche soprattutto nella forma in capsule o in forma "ritardo", ne esiste in commercio una confezione in gocce.
Queste gocce sono (come specificato nel foglio illustrativo) "gocce orali" e sostituiscono quindi le capsule nei pazienti con problemi di deglutizione.
Va sottolineato come la dizione "gocce orali" non sia assimilabile a quella di "gocce sublinguali" per un duplice ordine di motivi:

Motivi di farmacocinetica: i farmaci somministrati per via orale hanno un assorbimento e una metabolizzazione diversi rispetto ad una somministrazione sublinguale.
Motivi di registrazione: i farmaci per uso sublinguale (proprio per i motivi detti sopra) riportano espressamente tale dizione, e sono cosi' registrati nella Farmacopea Ufficiale.
Malgrado cio', a tutt' oggi, l' uso della nifedipina per via sublinguale appare, in Italia, ampiamente diffuso e addirittura raccomandato da molti medici, seppure non consigliato neppure dalle Aziende produttrici.

Le voci "pro"
Malgrado che il suo uso in gravidanza sia addirittura controindicato (v. foglio illustrativo del farmaco, "controindicazioni") e ne venga ammesso l' uso solo in caso di eclampsia (ma "sotto la responsabilita' e lo stretto controllo del medico", v. foglio illustrativo "precauzioni d' impiego"), viene da alcuni proposta come farmaco di elezione nelle emergenze ostetriche:
" Nel correggere l'ipertensione è opportuno ricordare che la PAM deve essere mantenuta <125 mmHg e la PAD <110 mmHg, ma la riduzione non deve mai essere rapida e precipitosa, per evitare ipoafflusso al feto.
Il farmaco di scelta è la nifedipina (1 mg sublinguale): dopo venti minuti si ricontrolla la PAO, se PAM è <125 mmHg e si mantiene tale anche nei venti minuti successivi, il protocollo prevede la somministrazione di Nifedipina 20 mg AR (max 100 mg/die).
Se invece i valori di PAM rimangono >125 mmHg si somministrano 10 mg di nifedipina sublinguale e si valuta la PAO dopo 30 minuti, ripetibile 2 volte. Se la PAO rimane elevata si somministra labetalolo 20 mg ev, ripetibile dopo 10 minuti (max 220 mg), con accurata monitorizzazione emodinamica."
(http://www.aaroi.it/aaroi2/acc/acc_2000_mod_5_emerg_ostetr.html).

E' opportuno sottolineare, comunque, che questo uso "di scelta", o "fuori scheda" rimane sotto la diretta responsabilita' del medico, il quale dovrebbe (ma spesso non lo fa) applicare il principi di legge (consenso informato, ecc.) che esporremo in seguito.

Alcuni autorevoli siti ne raccomandano l' uso in modo molto "pesante": ad esempio il sito
http://www.unicampus.it/AssociazioneExAlunni/nifedicor.asp
riporta (in uno spazio liberamente accessibile al pubblico) una "scheda del farmaco" di tipo clinico, senza tuttavia chiarire adeguatamente che vengono riportate solo le opinioni degli estensori, e che non si tratta di una scheda tecnica ufficiale.
Ad esempio viene riportato :
" Via di somministrazione: sublinguale
Posologia: 10-20 mg (20-40 gocce); è possibile ripetere 20 gocce dopo 30' (max 60 mg/die);
Effetti collaterali: tachicardia riflessa, vampate, sensazione di calore, iperglicemia, edema periferico, cefalea, vertigine.
Farmacocinetica: effetto dopo 3' sublinguale, 20' per os; massima azione dopo 1-2 ore, emivita 4 ore"
Tali generiche e tranquillizzanti informazioni sono nettamente diverse da quelle riportate nel foglio illustrativo del farmaco, che chiunque puo' consultare.

Le voci "contro"
Molte voci, in realta' si sono levate per ammonire alla cautela:
" E' corretto l'utilizzo della nifedipina sublinguale nelle crisi ipertensive?
… Nel caso dell'uso della nifedipina sublinguale nelle cosiddette "crisi ipertensive" (ad esempio una pressione sistolica di 180 mmhg o una pressione diastolica di 120 mmhg) occorre innanzi tutto chiedersi quale è il rischio di complicanze che corre il paziente per l'elevato regime pressorio nei minuti, ore o giorni immediatamente successivi, per decidere se la pressione va ridotta nel giro di pochi minuti, ore o giorni. …Nella stragrande maggioranza dei casi, però, in assenza di segni o sintomi riferibili all'ipertensione, pur in presenza di valori pressori elevati, non è necessaria una riduzione immediata; anzi, talvolta, è proprio la brusca riduzione della pressione a causare più di un guaio.
Per l'effetto ipotensivo, talora assai marcato, rapido e protratto, l'uso della nifedipina in formulazione pronta in corso di "crisi ipertensive" è stata associata a numerose segnalazioni in letteratura di gravi effetti indesiderati quali ischemia cerebrale transitoria o ictus, ischemia miocardica o infarto, grave ipotensione, disturbi di conduzione, ecc... Usata, infatti, nel contesto della vera emergenza ipertensiva, la nifedipina sublinguale non garantisce la velocità di azione, l'entità dell'effetto e la durata dei preparati per infusione endovenosa; nel ben più frequente utilizzo in presenza di "pseudoemergenza ipertensiva", la nifedipina è stata, invece, addirittura causa di alcuni gravi inconvenienti quali ictus cerebrale o infarto miocardico. " http://www.informazionisuifarmaci.it/database/fcr/sids.nsf/pagine/F52DF0A2620B5E78C1256DB3003461E9?OpenDocument

Altra opinione contraria su http://www.italmed.com/approfondimenti/news.articolo.doc.cfm?topic_ID=137&Art_ID=1530
" Urgenze ipertensive
Pressione arteriosa aumentata (di solito con una pressione diastolica >120) + sintomi associati.
La pressione deve essere ridotta entro alcune ore. L'obbiettivo della terapia è di ottenere una riduzione del 20-25% nella pressione media oppure una riduzione della pressione diastolica a 100-110 mmHg.
Bisogna evitare una diminuzione eccessiva o troppo rapida della pressione, altrimenti si rischia di precipitare un'insufficienza coronarica (infarto) oppure un'ipoperfusione cerebrale (ictus). Ecco perchè la nifedipina sublinguale dovrebbe essere sempre evitata (è da notare invece che essa viene comunemente adottata, anche dal personale sanitario del 118). Alla nifedipina sublinguale è preferibile la clonidina orale, alla dose di 0.2 mg x 1, seguita da 0.1 mg ogni 60 minuti (dose massima:0.7 mg), fino a che la pressione diastolica si abbassa di 20 mmHg. Il principale effetto collaterale della clonidina è la sedazione. "

I problemi di legge (D.L. 17/2/98 n. 23 convertito con L. 8/4/98 n. 94)
I medici, abituati a confrontarsi con problemi "clinici" non vedono di buon occhio le problematiche medico-legali che, tuttavia, devono incidere profondamente nelle abitudini prescrittive.
In primo luogo, per la prescrizione di un farmaco occorre attenersi a quanto riportato in scheda tecnica, ed in particolare nei paragrafi "indicazione terapeutica" e "posologia e modalità di somministrazione": articolo 3, comma 1 della legge 94/98 (" Fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanità.").

Questa disposizione riguarda tutti i medici, siano dipendenti, convenzionati o liberi professionisti, per qualsiasi prescrizione farmaceutica, anche effettuata in regime privato.
Sono previsti casi in cui il farmaco possa essere prescritto per una indicazione/ posologia/ modalità di somministrazione non contemplata in scheda tecnica: in tal caso esso è prescrivibile solo per un impiego noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale (articolo 3, comma 2 della legge 94/98) :

"In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata… qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purchè tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.").

Occorrono quindi dei requisiti precisi. Particolarmente rilevanti, nel nostro caso:

Occorre attivare una procedura di informazione del paziente e acquisizione del consenso informato dello stesso.
Che non esistano altri farmaci utili e regolarmente registrati per quella indicazione terapeutica.
Che l' inesistenza di trattamenti alternativi "ufficiali" sia documentabile.
Che esistano lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.
Queste regole vanno rigidamente rispettate, pena gravi conseguenze anche in sede giudiziaria. Infatti il medico, oltre alle eventuali sanzioni amministrative, puo' venire accusato di "malpractice" sotto il duplice aspetto dell' imperizia e dell' imprudenza. Tale concetto e' stato illustrato nel "Bollettino di Informazione sui Farmaci" n. 3- Maggio/Giugno 2001, che riporta un caso piuttosto recente, coinvolgente un medico che non aveva rispettato queste disposizioni di legge: il sanitario e' stato condannato dal Tribunale di Milano (sez. X Penale, 21/07/2000) per un trattamento "fuori scheda tecnica" in una gravida, conclusosi con esito sfavorevole. Il medico e' stato condannato, in quanto ritenuto responsabile di lesioni volontarie dolose, a pena detentiva e pecuniaria.
Il Tribunale affermava, nella sentenza,. che e' in effetti consentito ad ogni medico "prescrivere farmaci off label, cioe' al di fuori delle indicazioni autorizzate e riportate nel foglietto illustrativo, purche' tali farmaci siano nella Farmacopea e vi sia il consenso informato del paziente.
La norma, nel riconoscere al medico piena autonomia, da intendersi come indipendenza di giudizio e di pensiero e non certo come liberta' totale di azione, fissa subito i limiti entro cui tale autonomia debba esercitarsi. In particolare, ogni prescrizione ed ogni trattamento terapeutico, devono ispirarsi ad aggiornate e documentate acquisizioni scientifiche e l'osservanza del rapporto rischio-beneficio….".
In conclusione, si puo' prescrivere la nifedipina sublinguale nelle crisi ipertensive?
La risposta, come spesso accade, e' piuttosto articolata:

La nifedipina (per via orale!) e' prescrivibile, anche in gocce, per le urgenze ipertensive, in quanto ne trova indicazione in scheda tecnica.
La somministrazione sublinguale e' possibile ma solo nei casi in cui non si riscontri la possibilita' di una terapia alternativa con altri farmaci antiipertensivi, e si sia ottenuto il consenso informato del paziente.
L' informazione al paziente deve essere ampia e circostanziata, e deve illustrare anche i possibili effetti negativi della terapia.
L' omissione di queste procedure rende il medico colpevole di violazione della Legge 94/98; in caso di effetti collaterali sfavorevoli il medico puo' essere chiamato a risponderne in diverse sedi, con l' avvertenza che, essendosi assunta la responsabilita' di un trattamento off-label, esistera' (anche alla luce dei dati sopra esposti) una presunzione di colpevolezza, e sara' a suo carico la prova di innocenza, cosa non sempre agevole.
Certamente si tratta di una terapia da non usare routinariamente ne' da raccomandare, ma da riservare solo a casi di vera necessita'.
Daniele Zamperini (fonti consultate 10-12/03)