

## Lettera del Presidente

Giovanni Biggio

Cari colleghi,

il mio mandato di Presidente della Società Italiana di Farmacologia volge al termine, infatti in occasione del 33° Congresso Nazionale (Cagliari, 6-9 Giugno 2007) il Prof. Caputi (attuale Presidente Eletto) assumerà la carica di Presidente e guiderà con un rinnovato Consiglio Direttivo la Società nei prossimi due anni.

Durante questi 22 mesi di mia presidenza, la SIF ha portato avanti numerose iniziative innovative che riguardano principalmente l'attività di ricerca, l'attività formativa e le attività istituzionali e accademiche inerenti molti problemi della farmacologia. Molte di queste iniziative sono state attuate in collaborazione con altre importanti Società Scientifiche, con Farmindustria e con Istituzioni Governative (AIFA, ISS) e Private. Come da tradizione tutto ciò sarà in dettaglio relazionato in occasione del 33° Congresso Nazionale (Cagliari, 6-9 giugno, 2007). In questa breve lettera voglio invece mettervi al corrente di ciò che il Direttivo SIF ha fatto per permettermi di mantenere fede alla promessa fatta al momento della mia elezione (vedi Quaderni SIF n°3 Settembre 2005) ai tanti giovani non strutturati che frequentano con grande entusiasmo i nostri Dipartimenti. Promisi loro che mi sarei adoperato per trovare maggiori risorse per bandire un congruo numero di premi di ricerca e di borse di studio da destinare ai giovani (under 35) non strutturati. Grazie al lavoro compiuto da tutto il Direttivo, dal contributo generosamente elargito dagli organizzatori del 32° Congresso Nazionale (Napoli, 2005), da Farmindustria e da

diverse aziende farmaceutiche oggi sono in grado di affermare di poter mantenere l'impegno assunto mettendo a bando n° 4 cofinanziamenti di 20.000,00 euro per il rinnovo di altrettanti assegni biennali di ricerca in scadenza entro dicembre 2007, 3 borse post dottorato da 12.000,00 euro, 3 borse di studio da 12.000,00 euro da utilizzarsi presso i centri di farmacovigilanza e 5 premi di ricerca da 10.000,00 euro, per un totale di 204.000,00 euro, più euro 15.000,00 elargiti per sostenere le spese di viaggio di giovani che si accingono a compiere esperienze all'estero.

La Fondazione Schering in collaborazione con SIF concederà inoltre l'ospitalità alberghiera e l'iscrizione, in occasione del prossimo Congresso Nazionale, a circa 250 giovani non strutturati che presenteranno una comunicazione orale o un poster in qualità di primo autore. La condizione richiesta per ottenere questo premio è quella di essere iscritti al programma "Blink" Anagrafe della ricerca che Fondazione Schering, SIF, Mario Negri e "La Sapienza" stanno portando avanti da circa un anno.

Consapevole che è necessario fare molto di più sono certo che il prossimo Direttivo sarà in grado non solo di proseguire su questa strada ma di ottenere maggiori risorse e promuovere migliori iniziative per facilitare l'inserimento dei nostri giovani nel mondo della ricerca.

Il 33° Congresso Nazionale della SIF che si terrà a Cagliari dal 6 al 9 giugno si articolerà in quattro giornate e includerà letture magistrali, numerosi simposi, tavole rotonde, comunicazioni libere e posters.

Il Congresso si caratterizzerà soprattutto per la presenza di numerosissimi giovani. Il Comitato Organizzatore si è adoperato al fine di ottenere i fondi per dare ospitalità al più elevato numero possibile di giovani non strutturati oltre i 250 supportati con i fondi della Fondazione Schering. Le richieste ricevute superano abbondantemente quanto da noi inizialmente preventivato, confidiamo comunque di poter soddisfare se non tutte almeno un elevato numero di richieste. Come sapete la possibilità di ottenere risorse per organizzare eventi congressuali è attualmente notevolmente ridotta, questo ci ha costretti a chiedere ai colleghi strutturati, soprattutto ai professori ordinari, di pagare la quota d'iscrizione, ciò dovrebbe permettere di non avere un bilancio in deficit e soprattutto di facilitare la partecipazione dei giovani. Tantissimi colleghi hanno dato la loro collaborazione, ad iniziare dai componenti del Consiglio Direttivo che si sono tutti adoperati per non gravare sui fondi SIF e sul budget congressuale. Mi spiace per quei colleghi (in verità pochi) che non hanno capito la difficile situazione, contestando la proposta di dover pagare la quota d'iscrizione, pur avendo dei giovani collaboratori che ricevono l'ospitalità e l'iscrizione gratuita. Purtroppo a questa decisione non vi erano alternative, se non quella di cancellare il Congresso, così come altre Società Scientifiche hanno fatto, ma ciò avrebbe creato nel prossimo futuro notevoli disagi organizzativi alla SIF. Da qui la decisione di andare avanti. Vi invio i più cordiali saluti e un affettuoso "Arrivederci a Cagliari, 6-9 giugno, 2007".

# Il giornale

Flavia Franconi

Colgo l'occasione, sicura di fare cosa gradita a tutti i lettori, della pubblicazione della lettera del nostro Presidente Prof. Biggio per ringraziarlo per il lavoro svolto in maniera straordinariamente egregia insieme a tutto il Consiglio Direttivo. Si prosegue, poi, con una panoramica aggiornata sulla ricerca clinica scritta in maniera magistrale dal Dr. Carlo Tomino (Direttore Sperimentazione Clinica dell'AIFA). Inoltre, in questo numero, si affrontano problemi di grande attualità con ripercussioni etiche, quali le linee guida per la ricerca genetica scritte dal Gruppo di lavoro per l'elaborazione delle Linee Guida per i protocolli clinici di Ricerca Genetica, per non parlare del Forum sull'Eutanasia. Nel Forum abbiamo

dato voce sia alla parte laica che religiosa. Il forum, infatti, inizia con un articolo del Prof. Veronesi che evidenzia l'impossibilità per un medico di non incontrarsi con le problematiche relative alla fine della vita; mettendo in luce la solitudine e il dolore del paziente e soffermandosi sull'importanza del "prendersi cura" rispetto alla "cura". Segue poi l'articolo del Prof. Gian Luigi Gessa che evidenzia le problematiche farmacologiche relative alla fine della vita. Il puntuale articolo della Prof. Maria Luisa Di Pietro (Università Cattolica S. Cuore-Presidente Associazione Scienza & Vita) dove la stessa problematica è affrontata secondo i dettami del pensiero cattolico. Ho ritenuto opportuno inserire nel

Forum anche l'opinione di un giurista nella persona del Dr. Ubaldo Nannucci (Procuratore Generale di Firenze), per evidenziare le problematiche legali che l'eutanasia suscita e solleva. Lo ringrazio in modo particolare per la fatica che ha dovuto compiere per spiegare a noi profani la legge. Il giornale poi su richiesta di numerosi lettori dedica nuovo spazio alla tematica della tossicologia scritte in maniera egregia dal Prof. Cantelli Forti.

## La ricerca clinica dei medicinali in Italia

Carlo Tomino

Da oltre due anni (precisamente dal 1° gennaio 2004) è entrato in vigore in Italia il Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, che ha recepito la Direttiva europea 2001/20/EC sull'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano.

Questo evento è stato colto dapprima dal Ministero della Salute, e in seguito dall'Agenzia Italiana del Farmaco, come un'opportunità per rivedere e migliorare la ricerca clinica in Italia e per raggiungere l'obiettivo importante di coniugare lo

sviluppo della ricerca clinica con le esigenze di sanità pubblica.

L'attuazione di ulteriori regolamenti previsti dal Decreto legislativo sta coinvolgendo, a vario titolo, tutte le parti coinvolte: comitati etici, società scientifiche, aziende farmaceutiche, amministrazioni sanitarie, ospedali e ricercatori clinici.

Gli obiettivi più importanti da raggiungere possono essere così declinati:

- armonizzazione e semplificazione delle formalità burocratiche per la richiesta e l'ottenimento delle

<b>Lettera del Presidente</b> <i>Giovanni Biggio</i>	1
<b>Il giornale</b> <i>Flavia Franconi</i>	2
<b>La ricerca clinica dei medicinali in Italia</b> <i>Carlo Tomino</i>	2
<b>FORUM EUTANASIA</b> <b>Tu verrai comunque, perchè dunque non ora?</b> <i>Umberto Veronesi</i>	5
<b>Morire, dormire, sognare</b> <i>Gian Luigi Gessa</i>	7
<b>Dalla malattia incurabile al malato curabile: oltre l'eutanasia e l'accanimento terapeutico</b> <i>Maria Luisa Di Pietro</i>	9
<b>Eutanasia dal punto di vista giuridico</b> <i>Ubaldo Nannucci</i>	10
<b>La moderna tossicologia quale contributo per la salute dell'uomo e dell'ambiente</b> <i>Giorgio Cantelli Forti</i>	14
<b>Verso criteri condivisi per la ricerca genetica nell'uomo</b> <i>Il gruppo di lavoro per l'elaborazione delle Linee Guida per i protocolli clinici di Ricerca Genetica</i>	18
<b>Un nuovo libro per tutti</b> <i>Silvia Canu</i>	20

approvazioni etiche e amministrative degli studi clinici;

- potenziamento/ottimizzazione del già funzionante Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (OsSC);

- analisi approfondita dei dati delle sperimentazioni raccolti dall'OsSC;

- innalzamento degli standard formativi di tutti gli attori nel mondo della sperimentazione clinica, dai ricercatori clinici - prevedendo crediti formativi per i partecipanti alla ricerca clinica e migliorando le competenze professionali in tema di controllo di qualità - agli specialisti coinvolti nei Comitati Etici, a tutte le unità di analisi delle informazioni.

## LA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN ITALIA: I DATI

Gli ultimi dati sulla sperimentazione clinica (<http://oss-sperclin.agenziafarmaco.it>) ci indicano che l'Italia è presente in maniera crescente nel panorama della ricerca clinica.

### Sperimentazioni per anno

Sperimentazioni totali: 3.893

ANNO	SC
2000	560
2001	610
2002	569
2003	577
2004	614
2005	635
I sem. 2006	328
<b>Totale</b>	<b>3.893</b>

In particolare, continua il recupero della ricerca italiana verso le fasi precoci di sviluppo, Fase I e soprattutto Fase II: nel 2005 questi studi hanno raggiunto il 36%, mentre quelli di Fase III si sono attestati al 53% del campione. Cresce anche il trend di internazionalizzazione degli studi in Italia; il dato relativo al 2005, infatti, mostra il nostro Paese coinvolto in studi multicentrici internazionali per il 73,7% delle ricerche multicentriche inserite, mentre il dato complessivo, dal

1° gennaio 2000 al 31 dicembre 2005, si attesta al 66,5%.

### Sperimentazioni per fase

Sperimentazioni totali: 3.893

Fase	SC	%
Fase III	2.065	53,0
Fase II	1.358	34,9
Fase IV	336	8,6
Bioeq/Biod	80	2,1
Fase I	54	1,4
<b>Totale</b>	<b>3.893</b>	<b>100,0</b>

Per quanto riguarda le categorie terapeutiche nelle quali si eseguono maggiormente sperimentazioni cliniche si segnalano nettamente le categorie dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori (33%), seguite dai farmaci per il sistema nervoso (11,6%) e dagli antimicro-

classe L, Acetilcarnitina (24) per la N, Antigene influenzale purificato (16) per la J, Levocarnitina (20) per la A, Bosentan, Candesartan e Omega 3 trigliceridi (11 ciascuna) per la C, Eritropoietina (34) per la B, Celecoxib (21) per la M, Sildenafil (13) per la G, Zolfo esafluoruro (12) per la V, Montelukast (11) per la R e Somatropina (15) per la H.

Le Aziende farmaceutiche (285 Promotori) sostengono il 73,7% della sperimentazione clinica italiana, mentre il restante 26,3% è coordinato da 172 Promotori indipendenti non a fini industriali (Aziende ospedaliere, ASL, Associazioni scientifiche, IRCCS, Università, ecc.).

I Promotori profit concentrano la loro ricerca nei gruppi terapeutici degli antineoplastici e immunomodulatori (24,2%), dei farmaci per il

### Sperimentazioni per tipologia di Promotore: profit / no profit

Sperimentazioni totali: 3.839 (esclusa Fase I)

Tipologia	SC	%	Promotori
Profit	2.791	72,7	305
No Profit	1.048	27,3	189
<b>Totale</b>	<b>3.839</b>	<b>100,0</b>	<b>494</b>

bici generali per uso sistemico (10%).

Nelle diverse classi terapeutiche, le molecole maggiormente studiate nella Fase II e III sono Gemcitabina (64 sperimentazioni cliniche) per la

sistema nervoso (12,7%) e degli antimicrobici generali per uso sistemico (11,3%), mentre gli enti no-profit indagano prevalentemente la categoria degli antineoplastici (57,7%).

### Sperimentazioni per area terapeutica (prime 10)

Sperimentazioni totali: 3.893 (esclusa Fase I)

Area Terapeutica	SC	%
Oncologia	1.055	27,5
Cardiologia/Malattie Vascolari	443	11,5
Immunologia e malattie infettive	363	9,5
Neurologia	311	8,1
Gastroenterologia	272	7,1
Endocrinologia	224	5,8
Malattie dell'apparato respiratorio	163	4,2
Nefrologia/Urologia	129	3,4
Ematologia	128	3,3
Psichiatria/Psicologia	108	2,8

Nell'analisi della partecipazione di ciascuna Regione sul totale degli studi clinici, mantengono le posizioni di vertice la Lombardia (58,5%), l'Emilia-Romagna (40,2%), il Lazio (34,3%), la Toscana (32,6%) e il Veneto (28,6%).

### L'APERTURA AL PUBBLICO DEI DATI DEGLI STUDI CLINICI PRESENTI NELL'OsSC

Una delle novità più importanti nell'evoluzione della filosofia progettuale dell'OsSC è la decisione di fornire direttamente al pubblico più vasto – *il pubblico dei cittadini nel loro complesso, e senza il filtro degli operatori sanitari* – dati e informazioni aggiornate sul mondo della sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano in Italia.

In concreto, in questa prima fase, avviata il 1° dicembre 2005, l'Osser-

vatorio è in grado di offrire al pubblico una selezione standard ma significativa di informazioni sugli studi clinici di Fase II, III e IV, così come vengono immesse a cura e sotto la responsabilità dei Promotori, dei loro delegati e dei Comitati etici coinvolti. La ricerca può essere effettuata sulle sperimentazioni con EudraCT Number (dal 1° maggio 2004 a oggi) e con rilascio positivo del parere unico da parte del Centro coordinatore; è possibile, inoltre, visualizzare tutti i Centri coinvolti di cui i Comitati Etici hanno valutato favorevolmente il parere unico.

### IL RUOLO ED IL FUNZIONAMENTO DEI COMITATI ETICI

I Comitati Etici (CE), istituiti ormai da molti anni nelle varie strutture sanitarie, in Italia hanno incontrato un inquadramento nor-

mativo prima con il Decreto Ministeriale del 18 Marzo 1998 (*"Linee Guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici"* – GU n.122 del 28/5/98), e recentemente con il Decreto Ministeriale 12 maggio 2006 (*"Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali"* – GU n. 194 22 agosto 2006) che ha abrogato il precedente.

Sempre dai dati dell'ultimo rapporto annuale sulla sperimentazione clinica, si evince che i CE sono 309 (un numero considerevole in rapporto alla popolazione), suddivisi come in figura 1.

Relativamente alla sperimentazione clinica dei medicinali (ma i CE non si occupano solo di questo) il CE deve verificare l'applicabilità della sperimentazione proposta valutandone il razionale, l'adeguatezza del protocollo con riferimento agli obiettivi, al disegno, alla conduzione e alla valutazione dei risultati, nonché la competenza e l'idoneità dei ricercatori e di tutte le persone coinvolte nella sperimentazione.

Chiaramente, si valutano attentamente gli aspetti etici, con particolare riferimento al "consenso informato", cioè, le informazioni che devono essere trasmesse ai cittadini che decidono, a vario titolo, di partecipare alla ricerca clinica.

Queste attività, spesso molto complesse, prevedono la presenza nel Comitato Etico di diversi componenti adatti a discutere tutti quegli aspetti scientifici e non, da considerare prima dell'autorizzazione (o meno) concessa a un protocollo di ricerca.

La composizione minima di un comitato etico prevede oggi (DM 12.5.2006) la presenza obbligatoria delle seguenti figure: due clinici, un biostatistico, un farmacologo, un farmacista, il direttore sanitario, un esperto di materia giuridica, un medico di medicina generale territoriale, un esperto di bioetica, un rappresentante della categoria infermieristica e un volontario per l'assistenza e/o un rappresentante

Fig. 1 - Comitati Etici per Regione di appartenenza





dell'associazionismo di tutela ai pazienti.

La recente Direttiva Europea 2001/20/CE e il D.Lvo 211/2003 di recepimento confermano diritti e doveri dei CE esplicitando chiaramente che "una sperimentazione clinica potrà iniziare solo dopo aver ottenuto il parere favorevole del Comitato Etico locale". I due provvedimenti definiscono inoltre che tutto il processo autorizzativo di una sperimentazione clinica debba avvenire entro e non oltre 60 giorni dalla data di presentazione della richiesta stessa.

Tutto ciò si traduce, inevitabilmente, nella necessità di ottimizzare ulteriormente l'organizzazione dei CE (che devono esprimere il parere etico-scientifico) e delle Direzioni Amministrative (che devono stipulare la convenzione economica con il Promotore e rilasciare l'autorizzazione alla conduzione dello studio)

Va da sé che l'ottimizzazione potrà dirsi realizzata solo quando

nei CE saranno migliorate le attuali risorse, indispensabili in un sistema sempre più tecnologicamente integrato.

### IL FUTURO DELLA RICERCA

I recenti dati mostrano in modo chiaro le enormi potenzialità dell'Italia nel settore della sperimentazione clinica. I recenti interventi normativi e la disponibilità di fondi pubblici fanno intravedere una crescita ulteriore della ricerca clinica. Anche la ricerca in Medicina Generale e Pediatria di Libera Scelta, finora inespressa, potrà contribuire in modo sensibile a un nuovo rilancio dopo quello che abbiamo osservato a partire dal 1998.

Va sottolineato, inoltre, lo sforzo organizzativo che la Commissione per la valutazione delle sperimentazioni di Fase I (operante presso l'ISS) sta facendo negli ultimi tempi al fine di garantire il rispetto dei tempi previsti dalle normative in

vigore per il rilascio dell'autorizzazione, fermo restando l'alto livello di professionalità espresso dagli esperti coinvolti nei processi di valutazione delle sperimentazioni "first in human", così particolari rispetto alle altre.

È importante, infine, ricordare la volontà dell'Italia di "spingere" verso le fasi precoci dello sviluppo di un farmaco (Fase I e Fase II) non solo attraverso gli interventi di tipo "regolatorio" ma anche di tipo economico/finanziario. Gli accordi di programma (previsti nella finanziaria del 2005) prevedono infatti un riconoscimento alle aziende che dimostreranno la volontà di investire nelle sperimentazioni "early phase" che avranno come centro di coordinamento l'Italia.

Non v'è dubbio che in questo settore le strutture sanitarie più organizzate potranno sicuramente giocare un ruolo da protagonisti e proporsi come traino di tutto il sistema in un contesto di cooperazione e reciproco vantaggio.

# FORUM EUTANASIA

*Tu verrai comunque, perché dunque non ora?*

(citazione da A. Achmatova)

*Umberto Veronesi*

Ho deciso di affrontare il problema dell'eutanasia perché, da medico, l'ho incontrato tante volte e non me lo sono nascosto mai. Ho visto la sofferenza di tanti malati, e le loro storie personali sono parte dei miei più vivi ricordi. Come uomo e come medico io sento un grande dovere: quello di rispettare la dignità dell'uomo. Ho visto come il dolore può minacciare questa dignità; dunque è dovere assoluto del medico quello di togliere qualunque sofferenza, sapendo anche che il dolo-

re ha una duplice natura, fisica e psichica.

In realtà nessuno sa descrivere il dolore, che si comprende solo quando c'è, e che è quasi impossibile raccontare. È dimostrato però che il dolore incide nella memoria del cervello una specie di solco, che non scompare quando il dolore cessa. Allorché il dolore si ripresenta, la memoria lo potenzia e lo peggiora. E allora vale quello che io mi sono sempre sforzato di fare, e d'insegnare ai miei medici: bisogna

"correre avanti al dolore", non lasciarlo ritornare. Questa è la prima riflessione da fare sull'eutanasia. Certamente l'eutanasia sarebbe richiesta assai raramente se le cure palliative venissero date correttamente. Si tratterebbe di casi molto particolari, come quelli che salgono alla ribalta dei giornali. Se il dolore fosse curato a tutti i livelli e a tutti gli stadi di una malattia, basterebbe a sedare l'angoscia in un malato terminale e a impedire che invochi una fine anticipata della

propria esistenza. Non bisogna aspettare che la sofferenza arrivi a un livello insopportabile, che s'impossessi del malato. Per non arrivare all'eutanasia occorre prevenire il desiderio di morte, facendo il possibile perché il malato, in particolare il malato terminale, non arrivi a un tale stato di sofferenza. Se è curato bene, difficilmente il paziente chiede di morire. Se è curato con affetto, con amore, senza dolore, non chiederà la buona morte.

Il più grande problema del morente è che resta isolato, e questo aspetto di solitudine, di emarginazione e di abbandono lo porta spesso alla disperazione. Il morente invece ha bisogno del medico perché vengano sollevate le sue sofferenze fisiche, ma ha soprattutto bisogno di un amico, di una persona cara che gli sia vicina. Dal 70 al 90% dei malati di cancro in fase avanzata ha dolore d'intensità medio-alta, ma soprattutto soffre di angoscia perché avverte che la sua situazione non è "accompagnata" ma è abbandonata ad una tragica solitudine.

Non si comprende bene questo problema se non si capisce la differenza tra due concetti, quello del "curare" e quello del "prendersi cura". I progressi che la medicina ha fatto negli ultimi tempi hanno dato molta più importanza alle terapie che all'assistenza, e spesso il concetto di assistenza viene visto come qualcosa di minore e di secondario, mentre va inteso come la presa in carico globale del malato, coi suoi bisogni fisici, psicologici e morali. È un problema che riguarda un numero crescente di persone, eppure rimane un continente sommerso. Il medico e le équipes di cure palliative hanno il compito di intervenire per ridare un equilibrio alle ore sconvolte dal male e possono davvero fare molto per trasformare una morte straziante in un misericordioso spegnersi, regalando al morente e alla sua famiglia anche spazi liberi dalla sofferenza, in cui il tempo sembra perfino allargarsi, e magari si pronunciano le parole che non si erano dette mai.

La seconda riflessione sull'eutanasia riguarda i diritti del malato

all'autodeterminazione. Il medico non deve né ostinarsi nelle cure né rinunciare per timore dell'insuccesso. Deve, molto semplicemente, acquisire la volontà del paziente, dopo averlo informato con onestà assoluta. I pazienti, lo so dalla mia lunghissima esperienza, se hanno anche una piccola *chance* di guarire chiedono disperatamente di essere curati. Per questo, non si può parlare di accanimento terapeutico senza parlare della volontà del paziente di essere curato o di non essere curato: è questa volontà che conta. La professionalità del medico non consiste nel mantenere in vita il paziente ad ogni costo, e anzi, se lo fa - e com'è ormai universalmente accettato - manca proprio al dovere deontologico di non far soffrire. Ugualmente, il medico manca altrettanto al suo dovere se non tiene presente, in un'etica di fine vita, quella "alleanza terapeutica" col paziente che sta trasformando profondamente il rapporto tra il medico e il paziente, e che si può riassumere in una semplice frase: il medico non può fare alcuna cosa se non ha informato il paziente e non ne ha acquisito il consenso. In questo caso, è il medico che "fa", chiedendo al paziente.

Credo che la nostra società condivida in pieno l'idea che si possa e si debba morire senza sofferenza. C'è nel sentire comune molta più paura di essere costretti a sopravvivere oltre il limite della dignità piuttosto che di morire. Soprattutto, credo che la coscienza collettiva abbia fatto proprio il diritto di ogni persona a disporre della propria vita, se la giudica intollerabile. È sempre più ritenuto inaccettabile prolungare una vita piena solo di sofferenza e vuota di significati e privata soprattutto della libertà di concluderla in maniera dignitosa e responsabile.

Il problema è che questo ragionamento introduce il dibattito sulla natura stessa della vita. Per la concezione religiosa la vita è sacra perché è data da Dio. Per la concezione laica è sacra in quanto ogni persona è unica e irripetibile, e di questa "dignità" della vita umana fa parte la libertà, quindi anche il concetto di poter disporre della propria vita.

Il principio assoluto di "non disponibilità" della propria vita da parte degli esseri umani è, secondo me, un principio ingiusto che "sequestra" la libertà individuale. È proprio partendo dal diritto della persona a disporre della propria vita che vanno considerate le richieste che un malato può rivolgere ai medici se si trova in uno stato di grave sofferenza e di malattia inguaribile: il rifiuto di cure in eccesso, la richiesta di suicidio "assistito", la richiesta di eutanasia attiva, cioè quella che va considerata la vera e propria eutanasia, cioè una morte senza sofferenza che viene data per pietà.

Credo che il diritto di morire faccia parte del corpus fondamentale dei diritti individuali: il diritto di formarsi o non formarsi una famiglia, il diritto alle cure mediche, il diritto a una giustizia uguale per tutti, il diritto all'istruzione, il diritto al lavoro, il diritto alla procreazione responsabile, il diritto all'esercizio di voto, il diritto di scegliere il proprio domicilio. L'eutanasia non può essere altro che "il diritto di morire", diritto che come tutti i diritti della persona fa capo unicamente al soggetto. Eutanasia soltanto se è la persona stessa ad averlo deciso. Quindi, eutanasia volontaria. È questo diritto che io difendo, nell'ambito di quel concetto onnicomprensivo che è il diritto di ogni uomo all'autodeterminazione, cioè di libertà.

Se non c'è la possibilità di disporre del diritto di morire, l'autodeterminazione è monca.

È proprio la negazione del diritto di morire a costituire il punto debole che limita il grande concetto dell'autodeterminazione, ed è da qui che nasce il bisogno di ridiscutere l'eutanasia e di vedere se non sia giusto far rientrare quest'ultima frazione nell'autodeterminazione. Anche perché se la legge sull'autodeterminazione contempla la possibilità - e molti giuristi lo hanno riaffermato varie volte - di rifiutare cure salvavita (pensiamo alle trasfusioni nel caso dei Testimoni di Geova), di fatto noi siamo vicini a un concetto di decisione suicidaria.

Il dibattito etico e giuridico è

molto acceso in diversi paesi. La legge olandese sull'eutanasia appare attualmente la più completa in assoluto, e anche la più rispettosa di quel diritto di autodeterminazione che è il punto centrale del problema. Merita perciò di essere illustrata in sintesi: il medico deve essere certo che la scelta del malato, espressa per iscritto davanti a due testimoni (proprio come un testamento), sia stata "volontaria e ben meditata" e che le sue sofferenze siano "insopportabili". La decisione dovrà poi ottenere il via libera da parte di una commissione composta da un giurista, da un medico e da un esperto di etica. Questa commissione deve verificare che siano state assolve tutte le condizioni previste dalla legge. Per il malato che al momento in cui la morte si approssima non sia più in piena coscienza o sia addirittura non più in grado d'intendere e di volere, valgono le "direttive anticipate". La legge olandese, tra lo scandalo di molti, ha previsto anche il rispetto del diritto all'autodeterminazione per i mino-

ri, fissando la possibilità di chiedere l'eutanasia a partire dai 16 anni. Anche se il soggetto non è maggiorenne, è previsto che i genitori siano semplicemente "consultati". Per chi ha più di 12 anni e meno di 16, è necessaria l'approvazione da parte dei genitori o di un tutore, ma anche il parere di questo giovanissimo va ascoltato.

Il Belgio è stato dopo l'Olanda il secondo Paese europeo a legalizzare l'eutanasia, sia pure non in modo così estensivo. Strettamente inquadrata, la possibilità di praticare l'eutanasia s'accompagna a una *conditio sine qua non*: quella di sviluppare le cure palliative in tutti gli ospedali del Paese. Ci sono poi alcune regole precise: l'eutanasia non dovrà essere praticata ad un malato se non nel caso in cui si trovi in una situazione senza via d'uscita, destituita di ogni speranza, e che "arreci sofferenza fisica o psichica costante e inaccettabile", che non è suscettibile di essere sollevata e "che è stata causata da un accidente o da una situazione patologica gravi e incu-

rabili". Il medico deve assicurarsi che il paziente è maggiorenne ed è cosciente, e che la sua domanda "formulata in modo volontario, è stata meditata e ripetuta" e che detta domanda non è stata ispirata da una "pressione esterna". L'obiettivo è quello di evitare che persone fragili, socialmente sfavorite, isolate, non siano tentate dalla via d'uscita dell'eutanasia per ragioni economiche. Ogni medico al quale il paziente rivolge la richiesta di eutanasia dovrà informare il malato dell'esistenza delle cure palliative.

Secondo osservatori internazionali, la legge belga sull'eutanasia è stata preceduta da un dibattito di eccellente qualità, che ha saputo mettere da parte gli aspetti polemici e ideologici. Questo dimostra che le nazioni nelle quali è stata approvata una legge sull'eutanasia hanno considerato tutti gli aspetti del problema, si sono interrogate a lungo, e hanno concentrato tutta la loro attenzione sul malato sofferente. Cioè sul diritto inviolabile della dignità della persona e della sua libertà.

---

## Morire, dormire, sognare

(citazione da W. Shakespeare, *Amleto*)

Gian Luigi Gessa

A Luras, un piccolo paese della Gallura, in Sardegna, c'è un museo che custodisce il martello di legno d'olivo con il quale "sa femmina accabbadora" finiva con un colpo secco e preciso il moribondo che soffriva troppo senza riuscire a morire. Quella primitiva eutanasia era un gesto di pietà nei confronti del moribondo e dei familiari, meno barbaro e ipocrita che lasciar morire di inedia Terry Schiavo in 15 giorni (!) o staccare la spina a Welby, aspettando che muoia soffocato. Se a Welby hanno staccato il respiratore la sua non è stata una morte veloce e indolore. Non sono uomo di legge per stabilire se si è trattato di omicidio di consenziente, suicidio assistito o interruzione

di accanimento terapeutico. È auspicabile invece che gli abbiano anche somministrato dei farmaci (barbiturici o narcotici) per provocare l'immediata perdita della coscienza, sopprimere le sofferenze e indurre la buona morte, l'eutanasia: un atto ragionevole, pietoso, proibito. Come farmacologo ritengo improbabile che abbiano potuto individuare una dose capace, come è stato detto, di sopprimere selettivamente la sofferenza del moribondo senza interferire sul decorso dell'agonia. Il caso Welby ha suscitato profonda emozione e polemiche laceranti sia nei cattolici che nei non credenti perché riguarda il tema dell'eutanasia, la buona morte. I cattolici ritengono che Dio

sia il padrone della nostra esistenza e non sia lecito nemmeno al padrone del proprio corpo mettere fine ad essa. È vero che qualche medico cattolico talvolta aiuta Dio, che ha tanto da fare, a staccare la spina! I cattolici e gli atei che si oppongono all'eutanasia argomentano che non è lecito che il medico aiuti un malato a morire poiché la sua missione è aiutare a guarire secondo il giuramento di Ippocrate, più concretamente sostengono che oggi l'eutanasia non serve perché il medico dispone di farmaci efficaci contro tutte le sofferenze, anche le più insopportabili. Questo è vero nella stragrande maggioranza dei casi, ma vi è una piccola percentuale di malati terminali nei quali i farmaci

non riescono a sopprimere il dolore, il senso di soffocamento, la nausea, il vomito incoercibile, la sete insopprimibile o a correggere l'incontinenza che degrada la dignità personale. Quando uno o più di questi sintomi persiste e diviene intollerabile è ragionevole che quel paziente, colpito da un male incurabile, che è già depresso all'idea di dover morire, di lasciare i propri cari, i progetti incompiuti, di perdere le sue cose materiali ed è terrorizzato che la sua condizione peggiorerà prima della fine, è ragionevole, ripeto, che quel paziente chieda di essere aiutato a morire. Le dotte disquisizioni sulla sacralità della Vita riguardano la "vita" di questi infelici. Alcuni generosamente concedono che se qualcuno vuole proprio suicidarsi, lo faccia pure senza l'aiuto di altre persone e tanto meno del medico. Ma se certi riescono a togliersi la vita senza l'aiuto di nessuno altri non possono farlo senza che qualcuno li assista. Pensate ai tetraplegici come Welby o a quei vecchi malati terminali completamente soli perché sopravvissuti ai proprio cari, parenti ed amici. Perché il medico? Egli è la persona più indicata ad aiutare questi pazienti, perché conosce più di chiunque altro se quel paziente ha un male veramente incurabile, sa quando e come morirà, sa trovare argomenti per scoraggiare una richiesta ingiustificata di eutanasia, ad esempio quando il paziente è depresso. Il medico inoltre può disporre dei farmaci capaci di far dormire per sempre velocemente e senza dolore, ne conosce l'efficacia e le eventuali interazioni con altri farmaci. Ovviamente se ci sarà una legge sull'eutanasia essa dovrà rispettare la libera scelta di quei medici ad essa contrari. Molti anni fa io stesso sono stato coinvolto in un "caso Welby" che mi ha profondamente commosso. Un mio caro amico Gian Franco Ferretti, un professore di parassitologia della nostra università, chiese aiuto a morire. Nonostante fosse inchiodato alla sedia a rotelle da una poliomielite che lo aveva colpito da bambino, Gian Franco Ferretti era riuscito a rendersi completamente indipendente e aveva raggiunto nel

lavoro scientifico, nell'insegnamento e nella vita obiettivi conseguiti raramente da persone fisicamente sane. Purtroppo, un malaugurato incidente lo costrinse a dipendere dagli altri anche per le sue più intime funzioni. Ferretti, che militava nel Manifesto, non credeva che Dio fosse il padrone del nostro destino e chiese aiuto perché non accettava una vita senza dignità. Mandiamo a morire in guerra dei giovani sani, sosteneva, nel mondo pratichiamo la pena di morte, godiamo nel vedere uccidere e ferire al cinema e alla televisione, torturare uomini e donne, ma siamo inorriditi all'idea che si possa offrire un atto compassionevole ad un malato terminale che vuole morire senza soffrire, con dignità. Al di là delle considerazioni etiche intendo offrire qualche informazione tecnica sulla "farmacologia" dell'eutanasia poiché dopo il caso Welby non è infrequente che i medici e i farmacologi vengano interrogati (dai malati terminali e dai loro familiari) sui metodi oggi disponibili per produrre una morte rapida e indolore. La maggior parte dei medici sa poco sull'argomento poiché ad essi viene insegnato all'università l'effetto terapeutico e l'eventuale tossicità dei farmaci usati per "guarire", mentre la farmacologia dei farmaci impiegati per produrre la morte nel suicidio, nella soppressione di condannati a morte e nell'eutanasia attiva non fa parte del curriculum dei medici. Molte informazioni su questo tema possono essere ricavate dall'esperienza olandese, poiché l'eutanasia è legale in quel paese dal 1973. Per tale scopo la sostanza letale viene assunta o somministrata per via orale o per via endovenosa, raramente per via sottocutanea, intramuscolare o endoretale. I farmaci più efficaci nel provocare una morte veloce e indolore sono i barbiturici e i narcotico-analgesici (oppiacei). Tuttavia, questi ultimi possono risultare del tutto inefficaci nei malati terminali perché in essi si è sviluppata una forte resistenza a seguito dei precedenti trattamenti con questi stessi farmaci a scopo analgesico. Nel caso della somministrazione endovenosa secondo i protocolli

dell'esperienza olandese, il barbiturico di scelta viene somministrato alla dose almeno tre volte superiore a quella minima letale. Inoltre, l'iniezione del barbiturico è seguita, non appena il paziente è anestetizzato, da una iniezione endovenosa di un curaro di sintesi che blocca gli atti respiratori. Di regola il paziente muore, in modo apparentemente tranquillo, entro una ventina di minuti. Qualora si scelga la via di somministrazione orale il barbiturico è assunto a stomaco vuoto disciolto in una bevanda acquosa contenente alcol e orfenadrina che ne potenziano l'effetto letale. Per prevenire l'insorgenza del vomito la somministrazione del barbiturico viene preceduta da una dose di metaclopramide o sulpiride. Come per gli oppiacei può essere presente nel paziente terminale una resistenza, anche crociata, ai barbiturici per precedenti trattamenti farmacologici. Inoltre, possono avvenire interazioni positive o negative tra i farmaci usati nella terapia del malato terminale e il farmaco usato per l'eutanasia. Infine, voglio fare un breve accenno ai farmaci che vengono impropriamente utilizzati per commettere suicidio. Riguardo al cianuro, circolano molte leggende sulla sua capacità di dare la morte indolore in pochi secondi. Morirono col cianuro gli ebrei dei campi di sterminio, Herman Goering, Alan Turing e uomini, donne e bambini a Jonestown in Guyana. Numerose osservazioni indicano che la morte provocata dal cianuro può essere dolorosa e prolungata. Le benzodiazepine, usate spesso per tentativi infruttuosi di suicidio, in genere non sono letali di per sé ma possono diventarlo in combinazione con alcol, oppiacei o barbiturici. Tuttavia, il malato terminale è spesso tollerante alle benzodiazepine. Anche gli antistaminici e gli antiflogistici non steroidei, spesso assunti per fini suicidari, sono letali in dosi estremamente alte e la morte non è né rapida né indolore. Per ulteriori informazioni su questo tema si possono consultare le numerose pubblicazioni della Hemlock Society, specie quelle del suo fondatore Derek Humphry.



# *Dalla malattia inguaribile al malato curabile: oltre l'eutanasia e l'accanimento terapeutico*

*Maria Luisa Di Pietro*

Se analizziamo le dinamiche dell'attuale dibattito sull'eutanasia, emerge in modo evidente come esso si stia svolgendo secondo un copione già noto. Così è stato per l'aborto e per la fecondazione artificiale. Prima vengono i casi pietosi, poi l'allarme per le presunte pratiche clandestine, la difesa dell'autodeterminazione a tutti i costi, il turismo eutanasi solo per quanti possono permetterselo e, infine, la necessità che l'Italia si adegui ad altre nazioni per non essere tagliata fuori dalla "modernità" e dalla "civiltà". Non viene sottolineato che - se esiste una pratica clandestina illecita - questa non va avvallata ma piuttosto condannata né viene manifestato un interesse reale per i veri bisogni del malato e della sua famiglia. Lo stesso linguaggio, utilizzato nel dibattito, appare poco chiaro e adattato a scopi ben diversi da quello di una corretta comunicazione. L'eutanasia viene, infatti, presentata come l'alternativa all'accanimento terapeutico o a cure palliative considerate "inefficaci", mentre il suo rifiuto viene considerato un impedimento alla scelta libera del soggetto; l'accanimento terapeutico viene equiparato al rifiuto delle cure.

In un dibattito che sia veramente tale, è necessario ridare - innanzitutto - significato alle parole. Presentata come la via da perseguire per porre fine a una sofferenza "insopportabile", l'eutanasia è - in realtà - l'uccisione del malato e l'anticipazione della sua morte e può essere realizzata in modo "attivo" (con la somministrazione di un prodotto che causa la morte) o "passivo o per omissione" (con la sospensione dei mezzi di sostegno vitale, delle cure, dell'alimentazione e dell'idratazione). In nome del diritto all'esercizio dell'autonomia si chiede - dunque - di annullare la ragione d'essere della stessa autonomia, ovvero la vita. Il vero diritto non è, però, alla morte "anticipata" ma alla morte "accom-

pagnata" ove vi sia spazio per la cura e per il sostegno da parte di un ambiente accogliente e solidale.

L'accanimento terapeutico, che è sempre da evitare, consiste nella persistenza in terapie sproporzionate rispetto alle condizioni del malato: la terapeuticità dell'intervento viene commisurata sul beneficio per la salute del malato e sul miglioramento della sua qualità di vita e la valutazione è affidata, innanzitutto, al medico. Tale terapeuticità va valutata con riferimento ai criteri oggettivi della proporzionalità (il tipo di terapia; la proporzione tra mezzo e fine perseguito; il grado di difficoltà e il rischio; la possibilità di applicazione), ma deve tenere conto anche delle condizioni generali del malato: fisiche, psicologiche e morali. Questa seconda parte della valutazione non riguarda, però, l'accanimento terapeutico in quanto tale, ma piuttosto la gravosità di una terapia per il singolo malato. In altre parole, se un malato rifiuta una terapia, questa non si configura di per sé come un accanimento terapeutico dal momento che egli potrebbe rifiutare anche una terapia proporzionata: tale rifiuto non può essere, tra l'altro, imposto al medico soprattutto qualora si venga a configurare un'eutanasia per omissione. Tra l'accanimento terapeutico e l'eutanasia vi è la strada della cura che comprende l'accompagnamento del malato, sollevandolo dal dolore fisico e sostenendolo nell'esperienza della malattia e del morire. Le cure non sono mai "inefficaci", ma sono semmai la risposta non solo alla possibile inefficacia delle terapie ma anche alla richiesta di eutanasia, invocata come via d'uscita per una situazione troppo gravosa e dolorosa. Dove non si può più guarire, si deve continuare a curare.

Ed è proprio l'attenzione alla cura a non essere sufficientemente sviluppata in Italia, ove mancano efficaci reti

di assistenza domiciliare, interventi a sostegno delle famiglie dei malati, hospice e strutture per la lungodegenza, personale sanitario adeguato. Anzi, l'attuale dibattito sull'eutanasia tende a far sviluppare ancora di più la logica della resa e dell'abbandono, della rimozione della sofferenza e della morte. In questo contesto, chi rifiuta l'eutanasia viene accusato di voler imporre agli altri di soffrire, ma questo non è assolutamente vero. La sofferenza, la mancanza di senso, la disperazione, non si combattono eliminando il sofferente, ma rimuovendo il dolore, alleviando la sofferenza e combattendo la solitudine.

Questa dimensione di umanizzazione dell'assistenza rischia di essere persa, anche, attraverso la proposta di una legge sui testamenti biologici o di vita. Infatti, ridurre la gestione del malato - soprattutto se non è più in grado di intendere e di volere - alla mera attuazione di volontà espresse in condizioni e in circostanze ben diverse da quelle in cui si trova, significa perdere il senso della professione medica e del prendersi cura. Non è, ovviamente, in discussione il coinvolgimento del malato nella gestione della propria malattia e nella scelta delle opzioni terapeutiche, ma è alquanto imprudente ridurre l'acquisizione di volontà anticipate a uno strumento burocratico e pensare di risolvere per legge una materia tanto complessa. È necessario, invece, che le decisioni maturino all'interno del rapporto del medico con il malato e con la sua famiglia. Solo in tal modo sarà possibile decidere in scienza e coscienza nei singoli casi, per loro natura irriducibili a semplificazioni e schemi di comportamento. Senza un tale approccio si corre il rischio che il testamento biologico o di vita divenga di fatto un modo subdolo per legittimare pratiche eutanasiche per omissione e superare le resistenze dell'opinione pubblica all'uccisione diretta dei malati.

# Eutanasia dal punto di vista giuridico

Ubaldo Nannucci

Riassumere in una breve sintesi la quantità di studi e di contributi che sull'argomento eutanasia sono comparsi nella letteratura giuridica come medica, richiederebbe forze e qualità che chi scrive è ben lungi dal possedere. Ma poiché la cortesia di chi mi ha voluto affidare questo compito non consente possibilità di fuga, cercherò di delineare nella forma più schematica il quadro essenziale dei problemi, in verità ingenti, che la parola suscita; non sottraendomi alla tentazione di opinioni personali, che corrispondono su certi aspetti dell'argomento a ferme convinzioni individuali, senza curarmi di sapere da quanti condivise.

**Eutanasia** è termine all'interno del quale alcuni autori hanno voluto introdurre numerose sottospecie (si parla di eutanasia eugenica, economica, sperimentale, profilattica e via dicendo). L'utilità di queste classificazioni è opinabile, poiché un uso eccessivo della scomposizione dei concetti offusca la sostanza del concetto fondamentale.

Secondo l'opinione universale, l'eutanasia consiste nel procurare la morte di un uomo per porre termine alle sue sofferenze. Ossia, come si dice, pietatis causa.

Come tale, la condotta dell'autore si inquadra direttamente nella previsione dell'articolo 575 cp: *"chiunque cagiona la morte di un uomo è punito con la reclusione non inferiore ad anni 21"*.

Ciò che caratterizza l'eutanasia rispetto all'omicidio comune è la speciale motivazione che sorregge la volontà omicida. Nella distinzione che fin dalla Scuola Positiva del diritto penale s'introdusse nei motivi a delinquere, la finalità di chi uccide per far cessare una sofferenza s'inquadra nei motivi altruistici, in antitesi alle motivazioni di segno

opposto, c.d. egoistiche. Questa caratterizzazione ha sempre trovato in ambito dottrinario il riconoscimento della necessità di trattare tale condotta in modo meno severo di quello previsto per l'omicidio comune, pur accompagnandosi tale opinione al fermo ripudio di una depenalizzazione piena. In questa ottica il codice penale del 1930, come attesta la Relazione al progetto definitivo, introdusse il reato di omicidio del consenziente, col quale si intese *"risolvere le polemiche insorte sotto il codice precedente, che nulla disponeva per le ipotesi in esame assimilandole al comune reato di omicidio"*,<sup>1</sup> **L'omicidio del consenziente**, previsto dall'articolo 579 cp, è punito con pena sensibilmente minore rispetto a quella dell'omicidio: reclusione da sei a quindici anni. Lo stesso Ministro Guardasigilli nella Relazione al codice osservava che se fossero state ravvisabili, in casi particolari, ulteriori ragioni di attenuazione della pena, avrebbe potuto concedersi l'ulteriore attenuante dell'articolo 62 n. 1 – avere agito per motivi di particolare valore morale e sociale – che avrebbe consentito una ulteriore riduzione del minimo, portandolo a quattro anni.

In realtà la giurisprudenza ha fatto di tali disposizioni un uso assai parco, facendo soprattutto leva su quanto l'articolo 579 dispone al secondo capoverso n. 2, che esclude l'applicabilità della norma sull'omicidio del consenziente quando il soggetto passivo si trovi in "condizioni di deficienza psichica". Questa riserva è stata intesa dalle sentenze che hanno affrontato l'argomento con estrema rigidità, assumendo che il fatto stesso dell'esistenza di una grave sofferenza fisica integra la situazione di infermità di mente o deficienza psichica che esclude l'applicabilità dell'articolo 579, e

assoggetta il fatto alla pena dell'omicidio ordinario.

Si manifesta in tal modo quanto giochi nell'amministrazione della giustizia e nella decisione dei casi umani l'intima ideologia del giudice, che, in presenza di una disposizione di legge suscettibile di diverse letture, sceglie quella che più si conviene al suo sistema di valori e di convinzioni metagiuridiche, benché niente affatto suggerita o presupposta dalla lettera della legge; potendosi in contrario ritenere (assai più ragionevolmente) che la deficienza psichica cui la norma allude debba costituire condizione mentale, preesistente e indipendente dalla malattia in atto, poiché se ogni malattia che comporta intollerabile sofferenza sfocia in deficienza psichica l'interprete di fatto abroga la legge. Né migliore sorte ha avuto l'applicazione dell'attenuante dei motivi di particolare valore morale o sociale, rispetto alla quale si è ritenuto che tale circostanza deve corrispondere a finalità e principi che ricevono l'incondizionata approvazione della società,<sup>2</sup> il che non si verificerebbe nel caso dell'omicidio del consenziente anche per motivi pietistici perché "manca un suo generale apprezzamento positivo". Di nuovo, non è dato conoscere in base a quali analisi statistiche o dati sperimentali si sia affermato che l'omicidio del consenziente per sottrarlo a laceranti dolori non riceva "generale apprezzamento positivo". Si tratta ancora di situazioni nelle quali la formazione mentale del giudice espropria la legge delle sue potenzialità applicative, riducendone l'ambito di efficacia entro i limiti che il diretto gestore della norma nel caso specifico più o meno arbitrariamente stabilisce.

Come e perché la giurisprudenza orienti le proprie scelte in materie

di altissima tensione etica è questione che appartiene più al sociologo o allo studioso del costume che al diritto. È tuttavia difficile sottrarsi alla forte sensazione che in queste materie eserciti notevole influenza l'ideologia religiosa secondo cui è inibito all'uomo di scegliere il proprio destino e di decidere della propria vita, essendo la vita un valore che gli è donato dall'alto e di cui nessuno ha autonoma disponibilità; pensiero non espresso, ma che si associa sovente all'altro argomento forte per negare ogni spazio di autodeterminazione al sofferente, consistente nel principio solidaristico, per cui ognuno è tenuto ad aver cura della propria esistenza, la quale è un valore in se stesso per l'utilità e l'interesse della società intera.<sup>3</sup>

Lo stato attuale della soppressione della vita per porre termine alla sofferenza, pur nel consenso dell'infermo, non consente quindi soluzioni alternative a quella del rilevante rischio di doverne rispondere a titolo di omicidio puro e semplice.

Né sembrano prospettarsi, in tempi brevi, ipotesi di soluzioni meno severe, per quanto la dottrina abbia da gran tempo sollecitato la creazione di una autonoma ipotesi di reato punito con pena meno severa, ovvero l'introduzione di una circostanza attenuante speciale che valorizzi l'intento compassionevole, troncando l'assimilazione dell'omicida per pietà a quella di chi uccide per volontà o gusto di uccidere.

Ad un livello di gravità minore si colloca il reato di **istigazione o aiuto al suicidio**.

Giova precisare che l'eutanasia nella forma tipica non richiede né si interroga sulla volontà o sui desideri del malato, per cui è eutanasia quella che sopprime un sofferente, indipendentemente da ogni manifestazione di volontà da parte sua; è il caso normale delle situazioni in cui la persona uccisa non aveva più alcuna possibilità di comunicare col mondo esterno. Se tale possibilità esiste, e l'ammalato consente o chiede di por termine alla sua vita, la fattispecie applicabile è quella

dell'articolo **579**, come sopra indicato.

Nel fatto contemplato dall'articolo **580**, aiuto al suicidio, l'attività diretta alla soppressione della vita è opera della vittima stessa, e l'intervento dell'estraneo ha solo funzione agevolatrice. Ad esempio, col procurare i farmaci necessari, col fornire la pistola ecc. la pena è quella della reclusione da cinque a quindici anni (se il suicidio avviene). La stessa sanzione si applica nel caso che si sia non agevolato, ma istigato, ossia suscitato o rafforzato il proposito suicidario posto poi autonomamente in opera senza alcun diretto o indiretto aiuto di terzi dal soggetto istigato.

Anche per l'aiuto o la istigazione al suicidio la legge non prende in alcuna considerazione i motivi che hanno indotto l'estraneo a collaborare o a suggerire; la finalità compassionevole quindi risulta astrattamente irrilevante, salva solo la possibilità che il giudice riconosca l'attenuante di cui all'articolo 62 n. 2, superando gli sbarramenti concettuali cui si è sopra accennato.

Con questa panoramica, si conclude il discorso sulla base del diritto positivo per i fatti che rientrano nella condotta di una diretta soppressione di una vita umana – tenendosi presente che si ha omicidio anche quando il corso naturale dell'esistenza venga in misura più o meno modesta abbreviato rispetto all'esito naturale prevedibile secondo esperienza – ovvero anche di agevolazione o istigazione al suicidio.

Se tutto ciò risulta abbastanza chiaro per quanto attiene alla forma, per così dire tipica, di eutanasia, dottrina e scienza hanno da gran tempo individuato situazioni che, al confine con la forma compiuta, si avvicinano comunque ad essa per la finalità che le sorregge.

La prima e più importante fattispecie nella quale pure si fa questione per stabilire se si tratti o meno giuridicamente di eutanasia, o non debba invece parlarsi di altra figura giuridica distinta e non confondibile con essa – con l'ovvio e rilevante

effetto di sottrarla alle conseguenze sanzionatorie sopra esaminate – va sotto il nome di **eutanasia passiva**.

Con questa definizione si intende la condotta consistente nella *cessazione delle terapie nei confronti di un malato giunto alla fase terminale*. La differenza rispetto all'eutanasia attiva consiste nel fatto che in questa non sono ancora in atto processi patologici capaci di provocare in tempi brevi la morte della persona. Nell'altra invece il decesso risulta ormai certo ed imminente, sia pure in tempi non anticipatamente predeterminabili con esattezza.

Il trattamento giuridico di situazioni di tale natura è disciplinato dalla regola del consenso. Esiste un principio giuridico incontestato, che trova il proprio fondamento in norme che costituiscono caposaldo di civiltà della nostra Costituzione, in forza delle quali ciascuna persona ha diritto di rifiutare le cure, e di lasciarsi morire. Le norme di diritto positivo che garantiscono questa fondamentale libertà dell'uomo si rinvencono in primo luogo negli articoli 2, 13, e 32 comma II della Costituzione, che hanno trovato specifica attuazione nell'articolo 33 l. 23 dicembre 1978 n. 833. L'insieme articolato di queste disposizioni costituisce garanzia primaria che, al di fuori dei casi specificamente contemplati, non sia ammessa né consentita alcuna terapia imposta contro la volontà della persona che dovrebbe subirla.<sup>4</sup> Alla luce di questo principio, è agevole chiarire che, ove il sofferente accetti e comunque non rifiuti interventi terapeutici diretti a sostenerlo nella malattia, e a scongiurare o ritardare per quanto possibile l'esito temuto, sarà dovere specifico del medico porre in opera qualunque mezzo che tenda a mantenere in vita il paziente, fin quando sarà possibile. Nel momento in cui questo consenso dovesse venire a mancare, per contro, sorge a suo carico il dovere opposto. Quello cioè di astenersi dal praticare interventi di qualsivoglia natura che siano diretti alla protrazione di una esistenza che la persona non vuole più vivere. Se esiste il diritto

di volersi lasciar morire, ad esso deve corrispondere l'obbligo di non impedire tale evento. Una condotta attiva che violasse quella libertà, risulterebbe essa stessa penalmente illecita, potendo configurare reati di natura varia a seconda dell'intervento effettuato (in primo luogo, violenza privata). È del pari evidente, che l'obbligo di astenersi da terapie dirette a prolungare l'esistenza non implica obbligo o facoltà di abbandonare il malato a se stesso. La prestazione medica non riguarda soltanto la somministrazione di terapie intese alla cura – sia guarigione, miglioramento o mantenimento – della malattia, ma anche, su un piano umanamente per nulla meno essenziale, del contenimento del dolore.<sup>5</sup> Il medico che cessasse di occuparsi del malato per il suo rifiuto di terapie dirette a mantenerlo in vita, se inserito in una pubblica struttura risponderebbe di omissione di atti di ufficio – articolo 328 pp; qualora non rivestisse qualifica pubblica, potrebbe incorrere nel delitto di omissione di soccorso, qualora ne ricorressero le condizioni; indipendentemente dalla responsabilità disciplinare.<sup>6</sup>

Il problema che si pone e si è posto in situazioni del genere, riguarda le situazioni nelle quali il paziente non è capace di vita autonoma, ma viene mantenuto in vita mediante l'impiego di speciali apparecchiature meccaniche o con nutrizione artificiale. Se è esatto che l'ordinamento riconosce il diritto di lasciarsi morire, e di rifiutare le cure; se è esatto che, espressione diretta di questo diritto, è la imprescindibile necessità che ogni intervento sulla persona del malato presupponga il suo consenso, è certa la conclusione che il venir meno di questo consenso implica il dovere di sospendere ogni trattamento non accettato. E per conseguenza, che la protrazione di tali interventi in contrasto con la volontà cosciente del malato configura una violenza nei suoi confronti penalmente rilevante.<sup>7</sup>

Si richiama al riguardo da varie parti il concetto di **accanimento**

**terapeutico**, per sostenere ed affermare, con generale invocazione, che in ogni caso il dovere di curare non deve trasformarsi in una attività appunto definibile come accanimento terapeutico. Sul principio pare sussistere generale consenso<sup>8</sup> sulla definizione, sembra del pari non vi siano sostanziali dissensi. È accanimento terapeutico la cura *inutile e sproporzionata rispetto ai prevedibili risultati*.<sup>9</sup> In realtà tale concetto, nei casi in cui il malato abbia conservato capacità di comprendere e di esprimersi, pare superfluo: in codeste situazioni la sua contraria volontà è legge, integri o meno i tratti dell'accanimento.<sup>10</sup> È ben vero che a tale riguardo si discute e si avanzano una serie di precisazioni, intese a ridurre la forza vincolante di questo principio, generalmente affermato con solennità dagli autori, utilizzando l'argomento della necessità che codesta volontà sia perfettamente immune da qualsivoglia possibilità di vizio tale da attenuare od escludere una libera autodeterminazione; e poiché la sofferenza fisica costituisce certamente un fattore che influenza in modo determinante la volontà della persona, l'esigere una perfetta lucidità mentale finisce col sortire l'effetto paradossale che, tanto più gravi sono i dolori e l'intollerabilità del male, tanto minore diverrebbe la capacità di autonoma determinazione, per cui in tali contingenze la volontà del malato dovrebbe ritenersi viziata e, dunque, non vincolante per il medico. Quanto poi a giudicare su chi questo compito di sceverare la purezza della decisione condizionata dalla malattia, ma sufficientemente responsabile, da quella affatto inattendibile, in dottrina si assegna, da parte di qualche autore, questo compito e questa responsabilità allo stesso medico curante.<sup>11</sup> È agevole obiettare che per tale percorso logico si annulla in realtà la cogenza del principio, e si costituisce il medico come figura dotata di potere assoluto di vita o di morte. E poiché sarà ben raro che il medico scelga autonomamente la decisione che porta alla soppressio-

ne del paziente, il diritto di rifiutare la cura viene in effetti annullato e sequestrato in favore del medico che assai difficilmente ne farà uso.

Occorre dunque, per non tradire la sacralità del principio, che esso venga inteso in senso conforme a ragionevolezza e rispetto dello spirito che lo informa. Ovverosia nel senso che, la volontà del paziente potrà essere ritenuta invalida, solo quando costui risulti realmente affetto da malattie di natura psichica, autonomamente diagnosticabili rispetto alla causa fisica che lo conduce a morte, in difetto di che a nessun estraneo potrà esser consentito di negare efficacia cogente alla volontà di interrompere le cure chiaramente espressa e reiteratamente confermata.

Se così è, lo stabilire se le terapie praticate rientrano o meno nella nozione di accanimento diviene superfluo, perché anche in caso negativo la volontà del paziente deve essere osservata.<sup>12</sup>

Per contro, quella nozione assume rilievo nei casi in cui sia del tutto assente, o comunque gravemente compromesso, uno stato di coscienza. È difatti indubbio che anche in questi casi l'attività medica deve adoperarsi per quanto possibile per preservare la vita della persona. Fin quando almeno codesta attività non si trasformi per l'appunto in accanimento. Il che si verifica allorché le cure, affatto inutili sia per assicurare se non la guarigione, un qualche miglioramento delle condizioni dell'infermo, divengano affatto prive di qualsiasi giustificazione terapeutica, e si risolvano invece in una perpetuazione di uno stato di sofferenza che viene a prolungarsi come fine a se stesso.<sup>8</sup> Come bene si esprime il catechismo della Chiesa Cattolica, in queste situazioni cessa il dovere del medico di prostrarre un'esistenza che è solo sofferenza. E si impone il rispetto del principio consacrato nell'articolo 1 della Convenzione di Oviedo, laddove afferma che l'oggetto e finalità della Convenzione sta nella tutela dell'essere umano nella sua dignità. Una dignità vilipesa, da pratiche effettuate su un corpo iner-



te, privo di reazioni e di volontà, che diviene pura e semplice cosa nelle mani dei suoi manipolatori.

Un'altra situazione nella quale si fa ricorso al termine di eutanasia è quella che va sotto il nome di **eutanasia indiretta**; la quale si ha ogni volta che, al fine di alleviare i dolori del paziente, gli si somministrano farmaci che comportano l'effetto collaterale di poter abbreviare il corso della vita. Oggettivamente, il fatto può configurarsi di nuovo come omicidio, poiché si risponde dell'evento dannoso non solo quando lo si sia direttamente voluto – si parla in tal caso di dolo diretto o intenzionale – ma quando anche, pur non essendo l'evento voluto, si prevede anticipatamente ch'esso possa verificarsi e si continua a tenere la condotta rischiosa a costo di produrre l'evento stesso; nel qual caso si parla di dolo eventuale, che subisce sotto il profilo giuridico lo stesso trattamento del dolo diretto. Sotto il profilo etico, ricorda Seminara nel lavoro più volte citato<sup>13</sup> che già Papa Pio XII affermò che “se tra la narcosi e l'abbreviamento della vita non esiste alcun nesso causale diretto, ...e se al contrario la somministrazione di narcotici cagiona per se stessa due effetti distinti, da un lato l'abbreviazione dei dolori, dall'altro l'abbreviazione della vita, essa è lecita”<sup>14</sup>; in ciò anticipando il canone 2278 del catechismo citato. In realtà soccorre qui, sotto il profilo più strettamente giuridico, il contenuto più puntuale del dovere del medico: quello di procurare da un lato, nei limiti del possibile, se la guarigione non è possibile, il mantenimento delle condizioni di vita dell'infermo, secondo la volontà di lui, giusta ciò che la scienza e l'arte medica consente; in ogni caso, sempre, di assisterlo e di alleviarne la sofferenza. Sarà dunque in primo luogo il paziente a decidere se, per attenuare il dolore, accetti una terapia che comporta il rischio di anticipazione della sorte segnata. Se poi il paziente non avesse più alcuna possibilità di esprimere una sua scelta, dovrà il medico adeguarsi al principio di

assistere il malato perché non sopporti inutili e crudeli dolori, che egli ha la possibilità di attenuare od escludere, in ciò obbedendo al dovere anche giuridico di rispettare la dignità di lui<sup>15</sup>. L'abbreviazione della vita che eventualmente ne derivasse, deve ritenersi scriminata dal dovere giuridico di evitare al malato dolori inutili che offendono la dignità della persona, tra cui un posto di rilievo ha il diritto di abbandonare la vita senza vedersi ridurre ad un corpo inerte e senza volontà su cui infierisce la crudeltà del male.<sup>16</sup>

Piace concludere questa breve rassegna, con le parole che chiudono la riflessione del gruppo di lavoro della Tavola Valdese sui problemi etici dell'eutanasia, che sembrano così dense di carità umana da meritare di essere meditate sia dai credenti che dai non credenti: “Chi sono io per sottrarre al malato inguaribile questo diritto di poter morire? Da quale parte sta il Dio della vita e della promessa? Dalla parte del non-senso del dolore acuto di un malato inguaribile o dalla parte del suo umano desiderio di morire? Per quanto paradossale possa essere, in una tale situazione accogliere la domanda di morte significa accogliere la domanda della vita, accogliere il diritto di morire coscientemente la propria morte”.

È ben chiaro che nessuna riflessione su argomenti come questi può essere indicata come modello o come esempio di verità. L'unico insegnamento dalla contemplazione della tragedia di una vita che scompare nel dolore è quello di accostarsi ad essa con infinita umiltà.

#### NOTE

<sup>1</sup> Così Seminara, Riflessioni in tema di suicidio e eutanasia, Riv. It. Dir. Proc. Pen., 1995, 708.

<sup>2</sup> Cass. 7 aprile 1989, Billo, CP 91, 1778.

<sup>3</sup> Recita il Catechismo della Chiesa Cattolica del 1992, ai nn. 2280-2282 “ciascuno è responsabile della propria

vita davanti a Dio che gliel'ha donata. È lui che ne rimane il sovrano Padrone. Noi siamo tenuti a riceverla con riconoscenza e a preservarla per il suo onore e per la salvezza delle nostre anime. Siamo gli amministratori, non i proprietari della vita che Dio ci ha affidato. Non ne disponiamo”

<sup>4</sup> La dottrina sull'argomento è imponente. Basti ricordare Mantovani, “I trapianti e la sperimentazione umana”, Padova, 1974, 92, 225; nonché “Aspetti giuridici dell'Eutanasia”, Riv. It. Dir. e Proc. Pen., 1988, 450 ss. 453; Seminara, cit., 676; Giunta, “Diritto di morire e diritto penale”, Riv. It. Dir. e Proc. Pen., 1974, 74 ss., Canestrari, relazione di sintesi del Seminario di facoltà di Giurisprudenza, Bologna su “Eutanasia, riflessioni etiche, storiche e comparatistiche” maggio 2002.

<sup>5</sup> In tal senso si esprime all'articolo 37 anche il codice di deontologia medica che per comodità si riporta: “in caso di malattie a prognosi sicuramente infausta o pervenute alla fase terminale il medico deve limitare la sua opera all'assistenza morale e alla terapia atta a risparmiare inutili sofferenze, fornendo al malato i trattamenti appropriati a tutela, per quanto possibile, della qualità della vita”. Il rapporto esplicativo della Convenzione di Oviedo ratificata dallo Stato Italiano con l. 28 marzo 2001 n. 145, al punto n. 32 stabilisce che “il medico ha come compito essenziale non solo quello di guarire gli ammalati ma anche di adottare misure idonee a mantenere e a favorire la salute e di alleviare i dolori, tenendo conto del benessere psichico del paziente”.

<sup>6</sup> Scrive Patrizia Borsellino in “La responsabilità del medico nel processo del morire”, Relazione all'incontro di studio in Como, Università dell'Insubria, 12/13 maggio 2006: “...l'ideologia vitalistica che ha fatto da sfondo allo sviluppo della medicina moderna, quella del mantenimento della sopravvivenza, qualunque ne sia il costo, ha, a lungo, operato nella direzione della messa in atto di un unico tipo di interventi destinati ad incidere sul momento della morte, quelli volti a procrastinarla. Un'ideologia, questa, che ha operato da fattore di esorcizzazione della morte, e che, coniugandosi con la sottovalutazione del problema della sofferenza, ha, di fatto, portato a considerare il processo del morire, in quanto tale, come le manifestazioni dolorose che gli sono proprie, estranee all'ambi-

to d'azione del medico”.

<sup>7</sup> Così Mantovani, “Aspetti giuridici dell'eutanasia”, cit. 458: “poiché in forza del più generale principio del personalistico del consenso espressamente sancito dalla nostra legge (articoli 13 Cost. e l. n. 180/78 e 33 l. 833/78) ogni intervento sul soggetto deve fondarsi sul suo consenso (voluntas aegroti suprema lex) ne deriva che il dovere del medico di curare postula e si fonda sul previo consenso del soggetto, che il paziente può rifiutare le cure e che, pertanto, in caso di rifiuto delle cure cessa l'obbligo giuridico del medico di curare e sorge il dovere di rispettare la contraria volontà del paziente”. Analogamente Seminara, op. cit. 695, e autori citati in nota.

<sup>8</sup> Il catechismo della Chiesa Cattolica tratta l'argomento al canone 2278: “l'interruzione di procedure mediche onerose, pericolose, straordinarie o

sproporzionate rispetto ai risultati attesi può essere legittima. In tal caso si ha la rinuncia all'“accanimento terapeutico”. Non si vuole così procurare la morte: si accetta di non poterla impedire. Le decisioni devono essere prese dal paziente, se ne ha la competenza e la capacità, o, altrimenti, da coloro che ne hanno legalmente diritto, rispettando sempre la ragionevole volontà e gli interessi legittimi del paziente”.

<sup>9</sup> Così Mantovani, “Il problema della disponibilità del corpo umano”, in *Vivere: diritto o dovere?*

<sup>10</sup> È abbastanza sorprendente che di tali principi non sia stata fatta menzione negli interventi sul caso Welby.

<sup>11</sup> In tal senso Giunta, “Il consenso informato all'atto medico tra principi costituzionali e implicazioni penalistiche”, RIDPP, 392.

<sup>12</sup> Sull'accesso dibattito svoltosi negli Stati Uniti in merito al valore delle

dichiarazioni rese da persona successivamente caduta in PVS (Persistent Vegetative State) si veda l'interessantissima relazione di Luigi Gaudino al Convegno tenutosi in Como, Università dell'Insubria, il 12 e 13 maggio 2006, “Scelta di cure e incapacità – l'esperienza statunitense” i casi Schiavo, Quinlan, Conroy e Cruzan.

<sup>13</sup> pag. 702 s.

<sup>14</sup> Discorso del 24 febbraio 1957 ai partecipanti al IX Congresso della Società Italiana di Anestesiologia in *Acta Apostolicae Sedis*, 12957.

<sup>15</sup> L'articolo 1 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea recita: “dignità umana” “La dignità umana è inviolabile. Essa deve essere rispettata e tutelata”.

<sup>16</sup> Vedasi, tra gli altri, Canestrai “Le diverse tipologie di eutanasia: una legislazione possibile” in *Riv. It. Med. Leg.* 2003, 5, 751.

## *La moderna tossicologia quale contributo per la salute dell'uomo e dell'ambiente*

*Giorgio Cantelli Forti*

Contrariamente all'apparente semplicità non è facile dare una definizione alla Tossicologia. Infatti questa scienza si è sviluppata come un campo di studio multidisciplinare e pertanto ancora oggi la definizione di Tossicologia riflette spesso l'area di ricerca dalla quale essa viene tratta. Per esempio, un Farmacologo può vedere la Tossicologia come lo studio degli effetti indesiderati dei farmaci, un Chimico in una prospettiva chimica o analitica, mentre chi si interessa di organi e sistemi può ancora avere una diversa definizione di Tossicologia.

La Tossicologia invece si sta sempre più caratterizzando come una mentalità di lavoro, di studio e di applicazione più ampia di una semplice parrocchiale definizione, è più della “scienza dell'avvelenamento”. Basti pensare che il concetto di

uomo come unico bersaglio dei tossici è ormai superato, in quanto oggi viene ad essere considerato l'intero ecosistema. Il rapido sviluppo della Tossicologia e delle metodologie ad essa correlate richiede ora una ulteriore riconsiderazione per una più corretta definizione.

### **L'EVOLUZIONE STORICA DELLA TOSSICOLOGIA**

La storia della Tossicologia corre attraverso quella dell'uomo (1). Le civiltà primitive conoscevano ed utilizzavano veleni per cacciare e per combattere e, successivamente, la medicina egizia, indù e greca progredirono nella conoscenza delle proprietà tossiche di piante ed animali, sviluppando anche preparazioni come antidoti. Gli antidoti,

in particolare, ebbero grande attenzione da parte dei romani, dato il considerevole impiego dei veleni nella loro Società, specialmente per eliminare avversari politici. La nascita della moderna Tossicologia viene dai più attribuita al medico spagnolo Matteo Giuseppe Bonaventura Orfila (1787-1853), titolare di una Cattedra di Medicina all'Università di Parigi e medico di Luigi XVIII. Orfila si dedicò per primo allo studio sistematico della correlazione tra le conoscenze chimiche e quelle biologiche di dieci noti veleni, contribuendo direttamente all'osservazione dei loro effetti nel cane. Egli per primo propose l'autonomia disciplinare della Tossicologia, definendola come lo studio dei veleni e sviluppò in particolare la Tossicologia verso gli aspetti medico-legali ed analitici. Il pensiero di

Orfila influenzò il mondo scientifico fino ai primi decenni di questo secolo, quando, con l'avanzare rapido e tumultuoso del progresso, anche la Tossicologia subì grandi impulsi.

Attorno al 1920 iniziò la pratica di utilizzare esperimenti animali per conoscere le caratteristiche tossicologiche delle nuove sostanze chimiche (2). Lo scopo principale era la determinazione della dose letale, in quanto punto di riferimento per calcolare il "margine di sicurezza" della nuova molecola.

Tuttavia numerosi altri effetti non desiderati furono di seguito evidenziati e pertanto la determinazione delle risposte tossiche non-letali divenne il principale obiettivo. Oggi si è sviluppata una grande sensibilità alla conoscenza delle potenzialità tossicologiche di una molecola, data la dimensione che un danno non stimato a priori può avere, con gravi implicazioni sulla salute pubblica e con pesanti conseguenze economiche e legali. A tale scopo, una solida base scientifica si è formata sui continui sviluppi che le metodologie tossicologiche hanno avuto, creando sempre nuovi mezzi e strumenti per la valutazione espositiva dell'uomo e dell'ambiente alle sostanze chimiche. Di conseguen-

za, la ricerca tossicologica degli ultimi 70-80 anni può essere identificata in tre periodi (figura 1).

Il **periodo delle scoperte** vede i tossicologi protesi a ricercare differenti strade per evidenziare gli effetti indesiderati a livello di organi e sistemi, avendo l'effetto letale come più importante obiettivo. Le indagini sperimentali si arricchiscono di metodologie, arrivando a livelli molto sofisticati per la determinazione degli effetti indesiderati da sostanze chimiche. Tuttavia, a metà del secolo scorso, si arrivò a capire che non è solo importante ottenere ampie informazioni dagli esperimenti sugli animali, ma anche determinare la loro rilevanza per l'uomo. Apparve evidente che la semplice estrapolazione del dato dall'animale all'uomo per definire il "margine di sicurezza" è fortemente limitativo, in quanto è fondamentale tener conto dei complessi meccanismi biologici coinvolti nell'espressione degli effetti tossici.

Vennero pertanto messi in evidenza i tre elementi di base della Tossicologia:

- 1) un agente chimico o fisico in grado di produrre una risposta;
- 2) un sistema biologico con il quale l'agente è in grado di interagire

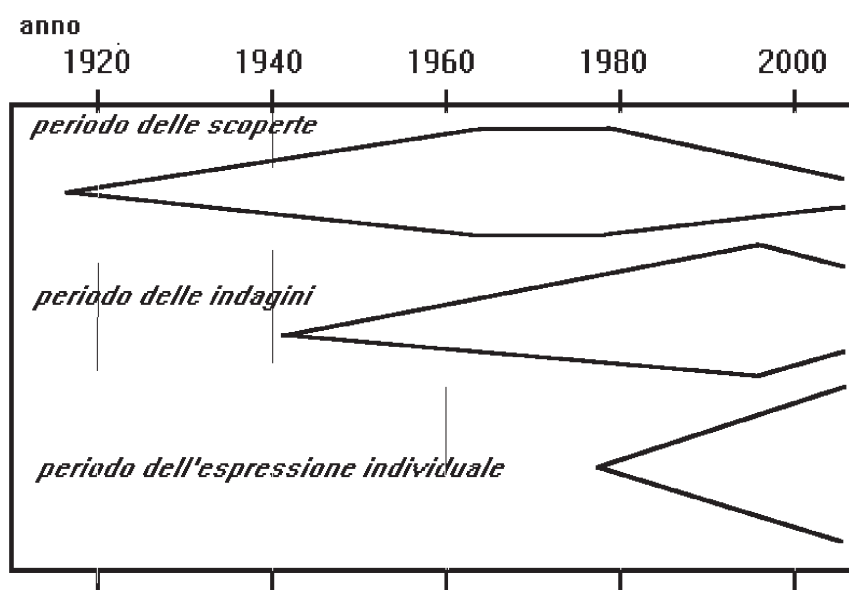
- per produrre la risposta;
- 3) una risposta che può essere considerata dannosa per il sistema biologico.

Nacque pertanto l'esigenza di spiegare le cause delle risposte tossiche, dando così origine al **periodo delle indagini biomeccanicistiche**. Grazie a questo nuovo approccio la ricerca tossicologica è uscita dalla semplicistica indagine descrittiva e dallo screening ripetitivo, proiettandosi nell'affascinante campo dell'indagine scientifica basata sulla spiegazione del meccanismo d'azione a livello molecolare. Attualmente questo tipo di ricerca è all'apice e contribuisce a capire le risposte tossiche, a dare razionali spiegazioni a problemi quali le differenze specie-specifiche, le affinità d'organo ed i fenomeni di interazione chimica. In campo applicativo, l'approccio biomeccanicistico permette di progettare molecole a maggiore selettività d'azione e quindi più sicure (ad es. farmaci ed antiparassitari), di sviluppare metodi diagnostici, di migliorare le pratiche terapeutiche e di monitorare l'esposizione ad agenti chimici consentendo, infine, di utilizzare i risultati degli esperimenti su animali nella valutazione del rischio per l'uomo.

Le più recenti osservazioni di fattori che modificano la risposta individuale all'insulto chimico ha dato origine al **periodo dell'espressione individuale**. Il polimorfismo genetico, considerato in particolare come diversa espressione nel farmacometabolismo, può essere la base di un evento patologico al cui sviluppo concorrono ulteriori fattori che condizionano l'espressione della tossicità di un agente chimico in un soggetto esposto. Infatti la dieta, lo stress ambientale, l'esposizione a farmaci ed a sostanze d'abuso sono alcuni esempi di fattori che influenzano profondamente la condizione individuale.

Pertanto, in prospettiva, la ricerca tende a coinvolgere i sistemi fisiologici di regolazione, nell'obiettivo di modificare l'espressione della tossi-

Fig. 1 - I tre periodi della tossicologia sperimentale





cità causata da un agente chimico. La spiegazione di questi problemi sarà la grande sfida della ricerca tossicologica del prossimo futuro e contribuirà a fondamentali modifiche nei procedimenti di valutazione del rischio.

## LA TOSSICOLOGIA SPERIMENTALE ATTUALE E LA SUA APPLICAZIONE

Da quanto detto, negli ultimi decenni anche la Tossicologia, come le altre discipline scientifiche, ha accumulato velocemente formidabili conoscenze sperimentali. Di conseguenza è diventato assai importante identificare le scoperte rilevanti per utilizzarle in tempi reali nella pratica. L'obiettivo è quindi la validazione dei modelli sperimentali per il loro trasferimento applicativo, ai fini della determinazione della sicurezza espositiva e della valutazione del rischio (*risk assessment*).

La moderna Tossicologia ha un ruolo preventivo per la salute dell'uomo e per la qualità dell'ambien-

te e come tale può essere considerata **la scienza che definisce i limiti di sicurezza di un agente chimico**. La sicurezza d'uso di un agente chimico diventa quindi l'elemento centrale della Tossicologia, venendo così superato il termine "veleno", inadeguato in quanto ogni sostanza attiva è un potenziale veleno e pertanto tale termine deve essere limitato a scopi medico-legali.

La sicurezza (*safety*) viene definita come la certezza pratica che l'uso di una sostanza in specifiche condizioni di quantità e di modalità d'impiego non provochi un danno. La terminologia inglese più propriamente utilizza anche il termine pericolo (*hazard*) volendo distinguere e precisare la possibilità che un danno derivi da una sostanza in condizioni specifiche.

Il rischio tossicologico è il prodotto di un azzardo (evento pericoloso) per la probabilità che si verifichi. La probabilità è funzione dell'esposizione (sorgente e via di somministrazione) e della suscettibilità individuale (differenze nel metabolismo, nella risposta immune, nell'assetto ormonale, ecc.).

Una situazione di rischio chimico derivante dall'uso di una sostanza e dalla sua conseguente esposizione è schematizzata nella figura 2, che richiama per analogia una qualsiasi situazione di esposizione ad un generico rischio e ad una conseguente operazione critica (3, 4). Come si può vedere, la interazione con un sistema biologico può causare un danno dal quale scaturiscono dei conseguenti effetti.

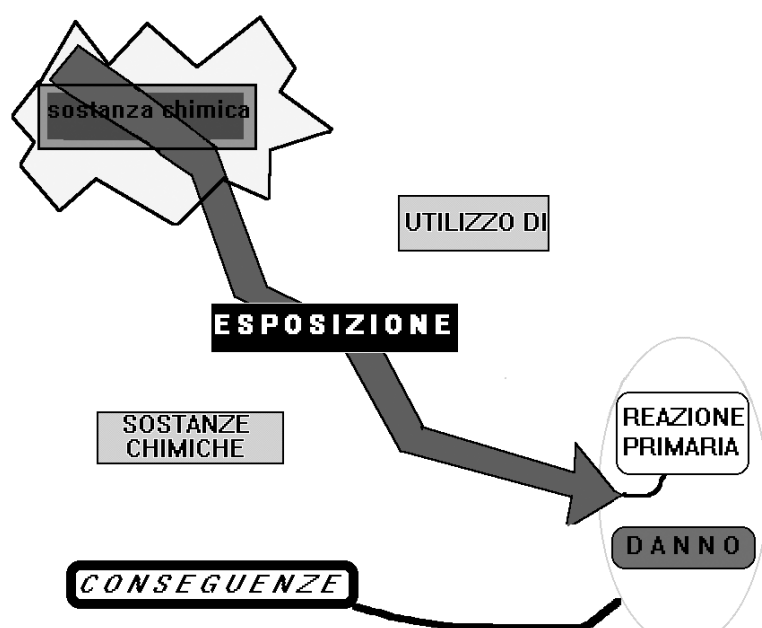
La valutazione del rischio deve essere orientata alla identificazione dell'azzardo, alla sua quantificazione (dose-risposta), alla valutazione dell'esposizione e della suscettibilità individuale, alla caratterizzazione del rischio, all'analisi costi-benefici ed infine a decisioni operative. Ad esempio, per la identificazione e la quantificazione del pericolo derivante da sostanze potenzialmente cancerogene vengono impiegati metodi sperimentali a diversi livelli di informazione che sono, in maniera decrescente, sempre più approssimati, ma che concorrono tutti assieme ad una più precisa valutazione complessiva del rischio: 1) epidemiologia; 2) test a lungo termine nell'animale; 3) test a breve termine di genotossicità; 4) dose-risposta ed estrapolazione verso le dosi molto basse; 5) tossicocinetica e tossicodinamica; 6) meccanismo d'azione; 7) relazione tra la struttura chimica e l'attività biologica.

Per quanto concerne i limiti di sicurezza, i risultati ottenuti dalla sperimentazione della tossicità di una sostanza servono per la elaborazione di dosi soglia che guidano a rimanere entro i margini di sicurezza chi è preposto a emanare normative d'uso, o al controllo o all'uso della sostanza stessa o, più semplicemente, chi è esposto a contaminazione ambientale.

Come si vede, si tratta di un problema di grande rilevanza che richiede enormi sforzi di studio ed impegno di risorse economiche, specialmente se si considera che sono più di 2.000.000 le sostanze chimiche fino ad oggi sintetizzate e che

Fig. 2

Schematizzazione di una situazione a rischio da sostanza chimica





negli ultimi venti anni sono stati in media sintetizzati 25.000 composti, di cui mediamente circa 500 sono entrati in commercio in settori fondamentali per il progresso dell'uomo, quali l'industria farmaceutica, l'agricoltura, l'industria di trasformazione, l'industria cosmetica e l'industria alimentare. Inoltre, nell'ambiente l'esposizione non si limita a queste sostanze, ma anche ai numerosissimi prodotti di degrado che derivano dalle principali fonti di inquinamento quali l'industria in generale, l'organizzazione urbana, l'agricoltura, l'autotrazione, la combustione dei rifiuti, ecc.

Se a tutto questo aggiungiamo quanto viene richiesto dal recente Regolamento Europeo N. 1907/2006 che introduce il sistema REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) e cioè un sistema integrato unico, diventa importante affermare che la figura del Tossicologo (e non quella del Tossicologo clinico che ha una sua precisa professionalità) deve essere ben definita a livello della formazione universitaria per precisi profili professionali, al fine di dare risposte alle varie esigenze del mondo produttivo.

Al riguardo, la Società Italiana di Tossicologia, nel 2005, ha incaricato una Commissione di esperti provenienti dalle diverse Facoltà che contemplano l'area culturale della Tossicologia (Medicina e Chirurgia, Farmacia, Medicina Veterinaria e Scienze) di organizzare un programma didattico che proponesse contenuti di base comuni e contenuti finalizzati in modo da rappresentare, nel campo della Tossicologia, un punto imprescindibile per la preparazione culturale dello studente delle quattro Facoltà scientifiche. Inoltre, un'altra apposita Commissione della SITOX ha definito la figura del Tossicologo.

Su tutti questi aspetti, se l'Editore dei "Quaderni della SIF" lo riterrà opportuno, avrà il piacere di produrre un ulteriore articolo.

## IL FUTURO DELLA TOSSICOLOGIA E CONCLUSIONI

Partendo dalla identificazione del *rischio*, il futuro vedrà l'applicazione pratica dei prodotti della ricerca tossicologica, la quale dovrà estendersi anche all'identificazione di mezzi capaci di ridurre il rischio stesso. Nell'ottica della valutazione del rischio è comunque necessario accettare il concetto che non sarà mai possibile ottenere una completa informazione tossicologica su un composto chimico, né informazioni dettagliate sull'esposizione ad esso.

Il lavoro del moderno tossicologo deve quindi basarsi su una continua integrazione tra i risultati ottenuti in modelli sperimentali *in vivo* e *in vitro*. Negli ultimi venti anni i modelli *in vitro* hanno subito una grande espansione (5), sia per la maggior chiarezza esemplificativa sia per l'obiettivo di contenere l'uso degli animali (6), pur non divenendo esaustivi nel fornire l'informazione tossicologica. Infatti, la ricerca tossicologica nel modello animale resta insostituibile per molti aspetti, in quanto fonte di indispensabili informazioni per la valutazione del rischio. La proposta di legge n. 5442/2004 di revisione del D.Lgs. n. 116/1992 sulla sperimentazione animale, è stata formulata da un movimento trasversale che per la prima volta in Italia è riuscito a predisporre un testo di legge che fonde, in un insieme equilibrato, esigenze etiche e di sviluppo della ricerca (7).

Ormai è chiaro che nella valutazione tossicologica di una sostanza un approccio flessibile è preferibile rispetto ad uno schema rigido di sperimentazione. I protocolli di studio vanno gradualmente aggiornati in questa ottica, con le metodologie di volta in volta validate ed approvate, senza cadere nella tentazione di rincorrere le continue osservazioni dei laboratori di ricerca, in quanto diverrebbe impossibile organizzare una valida documenta-

zione tossicologica per l'approvazione regolamentatoria.

Tuttavia, non è più accettabile uno sperpero di materiale e di risorse in studi tossicologici che impiegano metodologie inadeguate ed obsolete, e che lo sviluppo di importanti molecole sia ritardato o bloccato da schemi superati di valutazione del rischio, utilizzati solo perché impiegati in precedenti approvazioni regolamentatorie.

Si auspica pertanto che vengano definite linee guida internazionali uniformi ed ubiquitarie, così come il loro necessario aggiornamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. GALLO M.A., *Storia ed obiettivi della Tossicologia*. In: Casarett & Doull's Tossicologia. I fondamenti dell'azione delle sostanze tossiche (Klassen C.D., Ed.), 6° edizione, pp. 3-11, E.M.S.I., Roma, 2007.
2. ZBINDEN G., *The three eras of research in experimental toxicology*. TIPS, 13, 2F21-223, 1992.
3. MALMFORS T., *The use of toxicological data for risk assessment*. FEST- Toxicology in Europe, Elsevier Science Publications B.V., Amsterdam, 9-11, 1986.
4. PERSOONE G., *Impact on the environment*. FEST- Toxicology in Europe, Elsevier Science Publications B.V., Amsterdam, 28-32, 1986.
5. GARATTINI S., *In vitro tests and their growing importance*. FEST Toxicology in Europe, Elsevier Science Publication B.V., Amsterdam, 19-21, 1986.
6. BALLS M., ZELLER A.M., HALDER M. (Eds.) *Progress in the reduction, refinement and replacement of animal experimentation*. Proceedings of the 3<sup>rd</sup> World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Bologna, Italy, 29 August-2 September 1999, Elsevier B.V., Amsterdam, 2000.
7. [http://legxiv.camera.it/\\_dati/leg14/laùvori/schedela/trovaschedacamera\\_wai.asp?PDL=5442](http://legxiv.camera.it/_dati/leg14/laùvori/schedela/trovaschedacamera_wai.asp?PDL=5442)

# Verso criteri condivisi per la ricerca genetica nell'uomo:

## Le nuove linee guida della Fondazione Smith Kline e della Società Italiana di Genetica Umana

Durante un workshop che si è tenuto lo scorso 23 ottobre presso l'Istituto Superiore di Sanità sono state presentate le nuove *Linee Guida per i protocolli clinici di Ricerca Genetica* che riportano le *Raccomandazioni per la realizzazione e la valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico*. Le linee guida nascono dall'esigenza di stabilire criteri condivisi per la ricerca genetica nell'uomo, che costituisce ormai il 20% dei protocolli esaminati dai Comitati Etici in Italia ed è in progressivo e rapido aumento.

La Fondazione Smith Kline (FSK) e la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) hanno promosso l'elaborazione di queste Linee guida con l'intento di contribuire a delineare i criteri per la ricerca genetica nell'uomo, ad oggi ancora lontani dall'essere condivisi. Il documento è stato elaborato da un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha coinvolto esperti in genetica umana, bioetica, clinica, farmacologia clinica, assieme a rappresentanti dei cittadini e dell'industria, dei Comitati Etici, dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'Ufficio del Garante della Privacy e di molte società scientifiche.

Le linee guida, con le 117 pagine di testo, le due Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo di ricerca e del consenso informato, i riquadri di approfondimento di specifici temi, le tabelle e figure, il glossario dei termini genetici più utili, l'ampia bibliografia, costituiscono ad oggi il documento più ampio, specifico ed aggiornato che sia stato emesso sulla ricerca genetica nell'uomo.

In questa breve rassegna ci pare maggiormente significativo riportare le raccomandazioni cui è arrivato il Gruppo di lavoro e rimandare per una lettura più approfondita al docu-

mento integrale che è disponibile nei siti internet della Fondazione Smith Kline <http://www.fsk.it> della Società Italiana di Genetica Umana <http://sigu.acmed.org>. e Azienda Ospedaliera di Verona [www.sfm.univr.it](http://www.sfm.univr.it).

Nel documento il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione i 31 principi di seguito riportati nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico.

Non c'è ragione per considerare l'informazione generata da un test genetico qualitativamente diversa da ogni altra informazione medica, con l'eccezione forse dei test genetici presintomatici.

Devono essere distinti protocolli che studiano malattie rare rispetto a protocolli che studiano malattie complesse poiché per le due tipologie valgono considerazioni diverse.

Vi è una fondamentale distinzione e vi sono diverse e minori implicazioni etiche, sociali, legali per i test genetici eseguiti a scopo di ricerca rispetto a quelli eseguiti a scopo clinico.

Vi sono diverse e minori implicazioni etiche, sociali, legali per i test di farmacogenetica rispetto ai test per malattie complesse e questi ultimi hanno minori implicazioni rispetto ai test per caratteri semplici.

Il rischio in una ricerca genetica è essenzialmente conseguente alle informazioni raccolte durante la ricerca o generate dall'analisi genetica. L'entità di tale rischio differisce a seconda della tipologia della ricerca e del carattere studiato.

La ricerca deve prevedere opportune misure di tutela della privacy e di gestione delle informazioni individuali che tendano ad annullare tale rischio.

Il beneficio in una ricerca genetica è oggi spesso per la comunità e non

per il soggetto interessato, ma studi che possono offrire un beneficio al soggetto sono già in corso e potrebbero divenire più frequenti in un prossimo futuro.

Rischi e benefici della specifica ricerca devono essere adeguatamente descritti nel consenso informato.

Ogni ricerca genetica deve applicare le stesse norme e principi che regolano la ricerca clinica ed in aggiunta deve opportunamente gestire aspetti tipici come quelli inerenti la gestione dei campioni biologici (DNA, RNA).

La privacy del soggetto deve essere tutelata, nel rispetto del D. Lgs. 196/03 e di un più generale dovere etico e deontologico. Ogni ricerca deve ottemperare a quanto previsto dal D. Lgs. 196/03 a seconda della natura dei dati trattati. Alcune misure aggiuntive sono opportune per contribuire a tutelare la privacy del soggetto. Tra queste vi sono una rigida limitazione al solo personale coinvolto nella ricerca dell'accesso agli archivi (cartacei o elettronici) in cui vengono gestiti i dati ed alle stanze in cui sono conservati i campioni biologici e una limitazione dell'accesso ai risultati genetici individuali solo al paziente ed allo sperimentatore nel caso di risultati utili per la salute del paziente.

Il razionale e gli obiettivi della ricerca devono essere sempre descritti. Quando non è possibile descrivere con un elevato livello di dettaglio il razionale e gli obiettivi della ricerca, questi devono essere descritti almeno in termini generali.

Il disegno dello studio deve essere adeguato per raggiungere gli obiettivi che lo studio si prefigge. In termini generali, il linkage in famiglie è adatto soprattutto allo studio di patologie di tipo mendeliano e per una prima identificazione di una posizio-

ne nel genoma correlata al fenotipo; l'associazione caso-controllo per gli studi di farmacogenetica e di epidemiologia genetica.

Il protocollo dello studio deve riportare una giustificazione della numerosità proposta. Quando una stima accurata della numerosità necessaria non è possibile, devono almeno essere esplicitate le considerazioni in base alle quali si ritiene che la numerosità proposta sia adeguata.

Devono essere fornite informazioni e garanzie circa la conservazione dei campioni ed i loro possibili usi, in particolare oltre il termine dello studio.

Il livello di identificazione dei campioni e dati deve essere esplicitato e idoneo per le finalità e modalità dello specifico studio.

Deve essere data garanzia che i campioni vengano impiegati per i soli usi futuri descritti nel protocollo e nel consenso informato fornito dal soggetto.

Nel caso in cui si intenda usare i campioni raccolti per finalità non descritte nel protocollo e nel consenso informato fornito al soggetto si deve previamente ottenere un nuovo parere del Comitato Etico ed un nuovo consenso del soggetto, ad esclusione del caso di campioni anonimizzati non correlabili al soggetto stesso.

I campioni possono essere spediti ad altri gruppi di ricerca o laboratori, purché ciò avvenga nella pura ottica della collaborazione scientifica o per l'esecuzione di determinate attività sui campioni (ad esempio determinate analisi) che possono anche essere retribuite, purché le garanzie di conservazione del campione, i possibili usi, il livello di tutela della privacy non differiscano rispetto a quanto indicato nel consenso informato. Questa eventualità deve, in tal caso, essere menzionata nel consenso informato e devono essere garantiti il livello di qualità nella gestione dei campioni e nell'analisi, la tutela della privacy, il rispetto degli usi previsti citati nel consenso. I campioni non possono invece essere ceduti per denaro.

È opportuno che l'analisi dei campioni raccolti possa beneficiare di tutti gli strumenti che l'evoluzione in campo scientifico e tecnologico

mette a disposizione, al fine di aumentare le possibilità che la ricerca generi risultati utili. Un protocollo di ricerca rigidamente vincolato all'analisi di specifici geni e polimorfismi potrebbe non consentire di cogliere queste nuove opportunità, senza fornire maggiori tutele per il paziente. Specificare in dettaglio tutti i geni e i polimorfismi studiati e le tecniche impiegate è necessario solo se lo studio ha obiettivi molto mirati e coincidenti con l'analisi di questi specifici geni e polimorfismi. Nel caso di ricerche con obiettivi più ampi non è necessario che vengano specificati nel protocollo i geni e polimorfismi che verranno studiati e le tecniche di analisi, ma devono essere comunque date indicazioni sulle categorie di geni e sulla tipologia di analisi previste. È opportuno che vengano riportati esempi, se disponibili.

I risultati genetici individuali della ricerca devono essere forniti al paziente che li richieda indipendentemente dalla loro possibile utilità clinica, per il tramite del medico dello studio. Il consenso informato deve chiarire la natura di tali risultati e se questi potranno essere utili per la tutela della salute del soggetto, in modo che il soggetto abbia le informazioni che gli consentono di decidere se richiederli o meno.

I risultati genetici individuali non devono essere forniti ad altri se non sono di utilità clinica immediata. I risultati individuali che possono essere utili per la salute del soggetto devono essere forniti al medico dello studio al fine che questi li tenga in considerazione e li condivida con il paziente. Il foglio informativo deve specificare se ci si attendono risultati utili per la salute del soggetto ed in caso affermativo che questi verranno comunicati al medico dello studio.

L'eventualità che la ricerca generi conoscenze inattese o informazioni collaterali è rara e richiede di essere gestita solo nel caso in cui tali informazioni siano rilevanti per la salute del soggetto, eventualità che oggi non si presenta per la quasi totalità dei risultati delle ricerche genetiche. L'eventualità che il soggetto possa scegliere all'atto della firma del consenso se conoscere o non conoscere le informazioni collaterali o le conoscenze inattese che eventualmente si

generassero non è praticabile né opportuna, poiché l'evento è raro, normalmente imprevedibile e non permette una corretta informazione preventiva del paziente che lo metta nelle condizioni di effettuare una scelta consapevole.

Generare e rendere noti i risultati della ricerca costituisce, come per ogni ricerca clinica, un dovere di ottemperanza alle indicazioni di Helsinki 2000 e di rispetto della volontà del soggetto di contribuire all'avanzamento delle conoscenze scientifiche attraverso la sua partecipazione alla ricerca.

Gli sperimentatori che partecipano alla ricerca dovrebbero ricevere un report contenente i risultati globali.

I campioni raccolti nell'ambito di una ricerca non devono essere di per sé ed in quanto tali oggetto di lucro, cioè non possono essere venduti o comprati. Vi è invece la possibilità che i risultati della ricerca diano origine a vantaggi commerciali per il promotore della ricerca e/o a brevetti. Quando vi è la possibilità di uno sfruttamento commerciale o brevettuale questo deve essere esplicitato nel consenso informato e deve essere chiarito che non ne deriveranno al soggetto vantaggi economici.

La stipula di una polizza assicurativa è indispensabile per coprire i rischi di danni materiali. È di vitale importanza per tutelare il soggetto nei confronti di rischi non fisici (ma anche lo sperimentatore e il promotore della ricerca) che il protocollo dello studio ed il foglio informativo chiariscano adeguatamente gli aspetti critici ai fini dei rischi non materiali e le relative responsabilità. A tal fine risultano particolarmente critici tutti gli aspetti legati alla conservazione, uso, livello di identificazione dei campioni e dei dati, diffusione dei risultati individuali dell'analisi genetica e la corretta e completa informazione del paziente circa i rischi che può correre.

La ricerca genetica su minori o incapaci è giustificata solo quando la patologia in studio è tipica del minore o dell'incapace oppure quando vi è un beneficio per il minore/incapace e solo dopo studi eseguiti su adulti. L'assenso del minore o incapace in aggiunta a quello del genitore/tutore deve essere ottenuto ogni volta che

ciò sia possibile.

Il protocollo ed il consenso informato devono essere redatti applicando gli stessi criteri di ogni ricerca biomedica, ma devono contenere informazioni dettagliate in particolare sul rilascio dei risultati individuali della ricerca genetica e sulla raccolta, conservazione, uso dei campioni biologici.

Quando l'indagine genetica avviene nell'ambito di uno studio clinico, uno specifico foglio informativo/modulo di consenso è opportuno venga redatto in relazione alla partecipazione del soggetto alla ricerca genetica. Al soggetto dovrebbe essere consentito, se lo desidera, di partecipare allo studio clinico ma non a quello genetico. Va sottoli-

neato che in alcuni casi tale scelta potrebbe non essere possibile. Sono infatti già in corso alcuni studi di farmacogenetica in cui i pazienti vengono allocati a diversi gruppi di randomizzazione a seconda del loro genotipo. In questo caso il test genetico è mandatorio per partecipare allo studio clinico ed il paziente non ha la possibilità di scegliere se effettuarlo o meno. Studi di questo tipo potrebbero divenire frequenti in futuro e rendere più sfumata la distinzione tra studio clinico e studio genetico e la possibilità del paziente di scegliere l'uno o entrambi.

La completezza e comprensibilità dell'informazione fornita al soggetto risultano particolarmente importanti

per una ricerca genetica.

Il capitolo "Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo e del consenso informato di una ricerca genetica" delle presenti linee guida fornisce una indicazione di cosa dovrebbe essere contenuto nel protocollo e nel consenso informato di una ricerca genetica.

**Il gruppo di lavoro per l'elaborazione delle Linee Guida per i protocolli clinici di Ricerca Genetica: Annecca T., Bompiani A., Buttura R., Calori G., Dell'Aera M., Meneguz A., Neri D., Novelli G., Pignatti P. F., Pirazzoli A., Recchia G., Rizzini P., Spagnolo A.G., Spinelli P., Velo G.P.**

## Un nuovo libro per tutti

Silvia Canu

Il volume (F. Capasso, G. D'Argenio, *Lassativi – Impiego razionale dei lassativi nella stipsi*, Springer-Verlag 2007) è un aggiornamento dell'opera originale *Laxatives – A practical Guide* di F. Capasso e T.S. Gagarella (Springer - Verlag Italia, 1997) ed è rivolto a medici, farmacisti, erboristi, infermieri e studenti. La crescente disponibilità di un gran numero di preparazioni a base di lassativi vendibili come prodotti da banco o come farmaci senza obbligo di prescrizione ha contribuito alla vasta diffusione della pratica autoprescrittiva, in molti casi non giustificata da una reale necessità, che può comportare problemi soprattutto per le potenziali interazioni con altri farmaci. Il testo affronta il nodo della classificazione, proponendo una con-

vincente suddivisione basata sull'analisi dell'azione del lassativo sulla secrezione e sulla motilità intestinale e suggerendo prudenza nell'utilizzo delle classificazioni "tradizionali" (modo d'azione, classe chimica, sito d'azione, intensità dell'effetto, origine) perché molte delle caratteristiche dei diversi gruppi sono reciprocamente sovrapponibili. Basandosi sulle basi patofisiologiche pone le basi per un uso razionale dei lassativi in relazione alle cause determinanti la stipsi e fornisce un background fisiologico e meccanicistico per lo studio delle diverse sostanze. Lo spazio dedicato ai lassativi naturali di origine vegetale è consistente ed offre un'ampia carrellata di sostanze utilizzate diffusamente (droghe antrachinoniche, oli vegetali, fibre alimen-

tari, crusca, psillio, agar, guar, karaya, glucomannano, tamarindo, cassia, prugne, ecc.) e, spesso, in maniera inappropriata, vista anche l'intramontabile equazione *naturale = innocuo*.

L'architettura del testo è semplice e chiara, il linguaggio è scorrevole e di facile comprensione e lo stile è ben curato. La presenza di numerose illustrazioni e tabelle agevola ed arricchisce la lettura. I riferimenti bibliografici sono puntuali e numerosi. Il tutto si inserisce in una buona veste editoriale, essenziale ma curata nei particolari. Gli operatori sanitari potranno trarre dal volume anche utili spunti per arrivare all'uso razionale di questa importante categoria terapeutica.

### SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano

e-mail: [franconi@uniss.it](mailto:franconi@uniss.it)

e-mail: [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it)

Internet site: <http://farmacologia-SIF.unito.it>

### CONSIGLIO DIRETTIVO

**Presidente:** Giovanni Biggio

**Presidente-eletto:** Achille Patrizio Caputi

**Segretario:** Pier Luigi Canonico

**Past President:** GianLuigi Gessa

**Consiglieri:** Mario del Tacca, Filippo Drago, Roberto Fantozzi, Teresita Mazzei, Giorgio Racagni, Marco Scatigna

### Quaderni della SIF

**Comitato di Redazione:** Giovanni Biggio, Gianugo Berti, GianLuigi Gessa, Francesco Rossi

**Direttore Responsabile:** Flavia Franconi

Pubblicazione iscritta nel Registro Stampa

Tribunale di Milano in data 11

marzo 2005 - N° 528