58 Congresso Nazionale SIGG Torino 27-30 Novembre 2013

Il rischio degli over-the-counter drugs

Problematiche di terapia farmacologica nell'anziano.

Attilio Giacummo

Geriatra Centro Uva DSB 25 ASL Napoli 1

Torino 30 Novembre

Terapia farmacologica nell'anziano-Dimensione del Problema

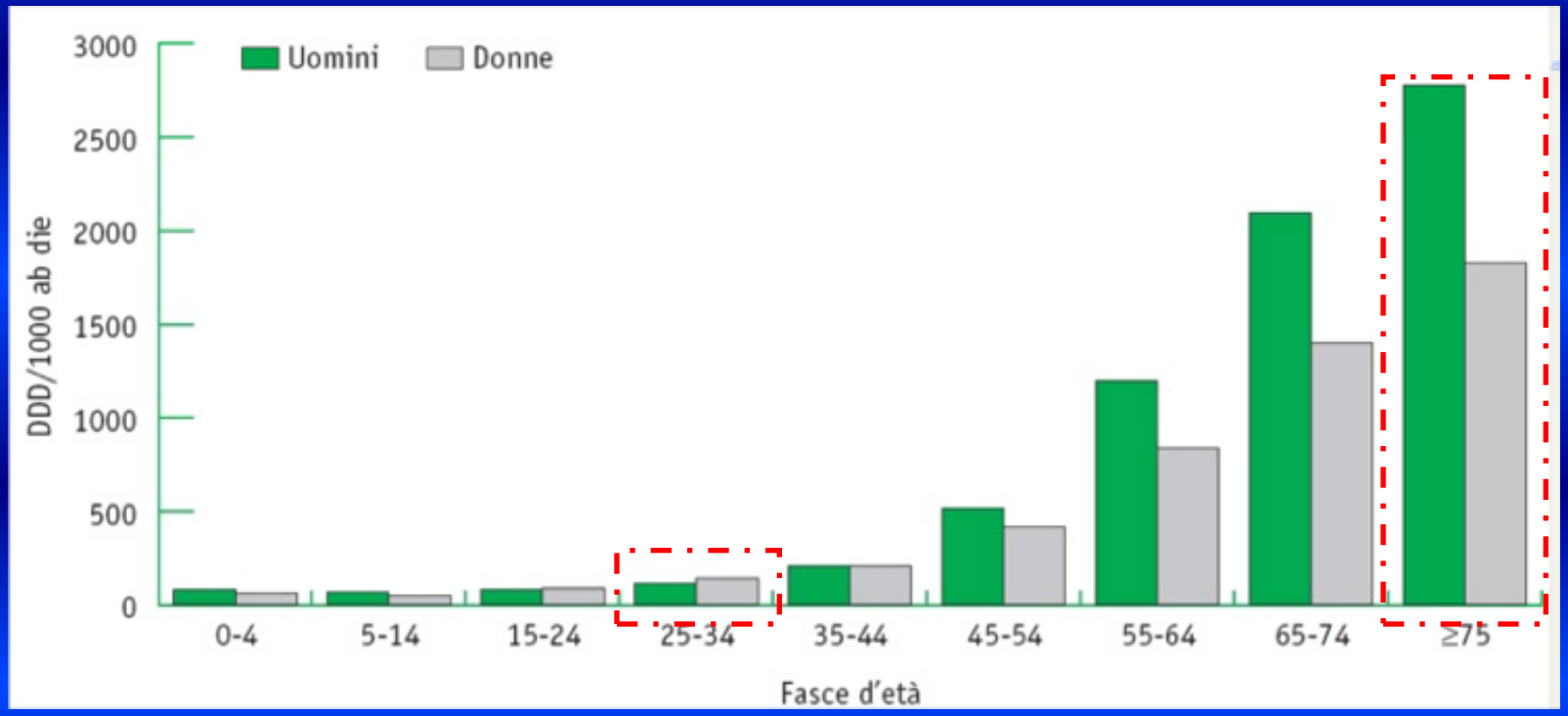
Gli anziani sono il 19% della popolazione

Consumano oltre il 50% dei farmaci

Frequenti consumatori di più farmaci per patologie concomitanti
Soggetti a rischio di:

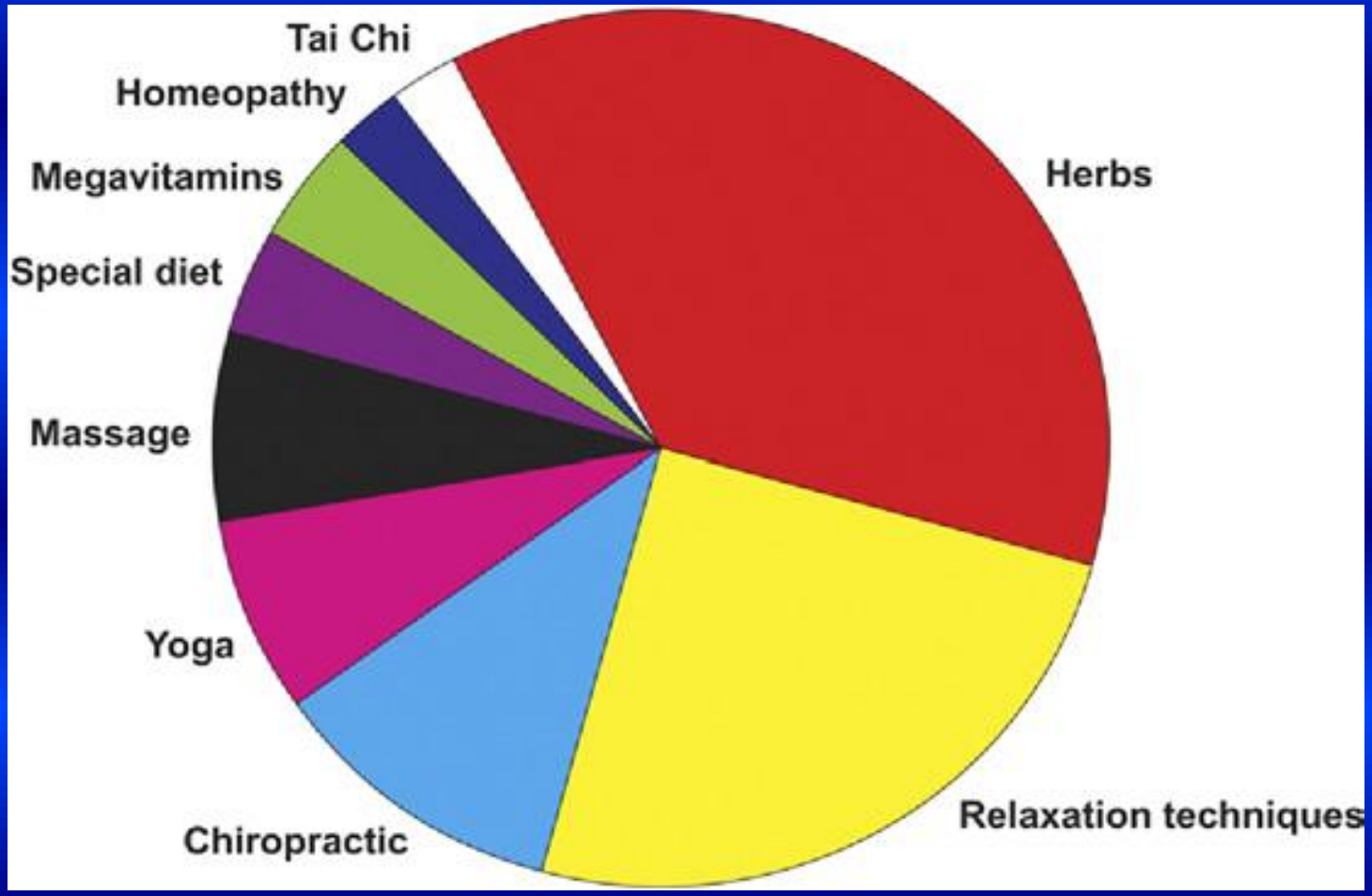
- Effetti collaterali
- Tossicità
- Interazioni

Utilizzo di farmaci in Italia per età e sesso
Anno 2007 (Rapporto OsMed 2007 – Agenzia Italiana del Farmaco)



Un paziente con età ≥ 75 anni consuma una quantità di farmaci 17 volte superiore rispetto ad un giovane adulto di 25-34 anni.

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013



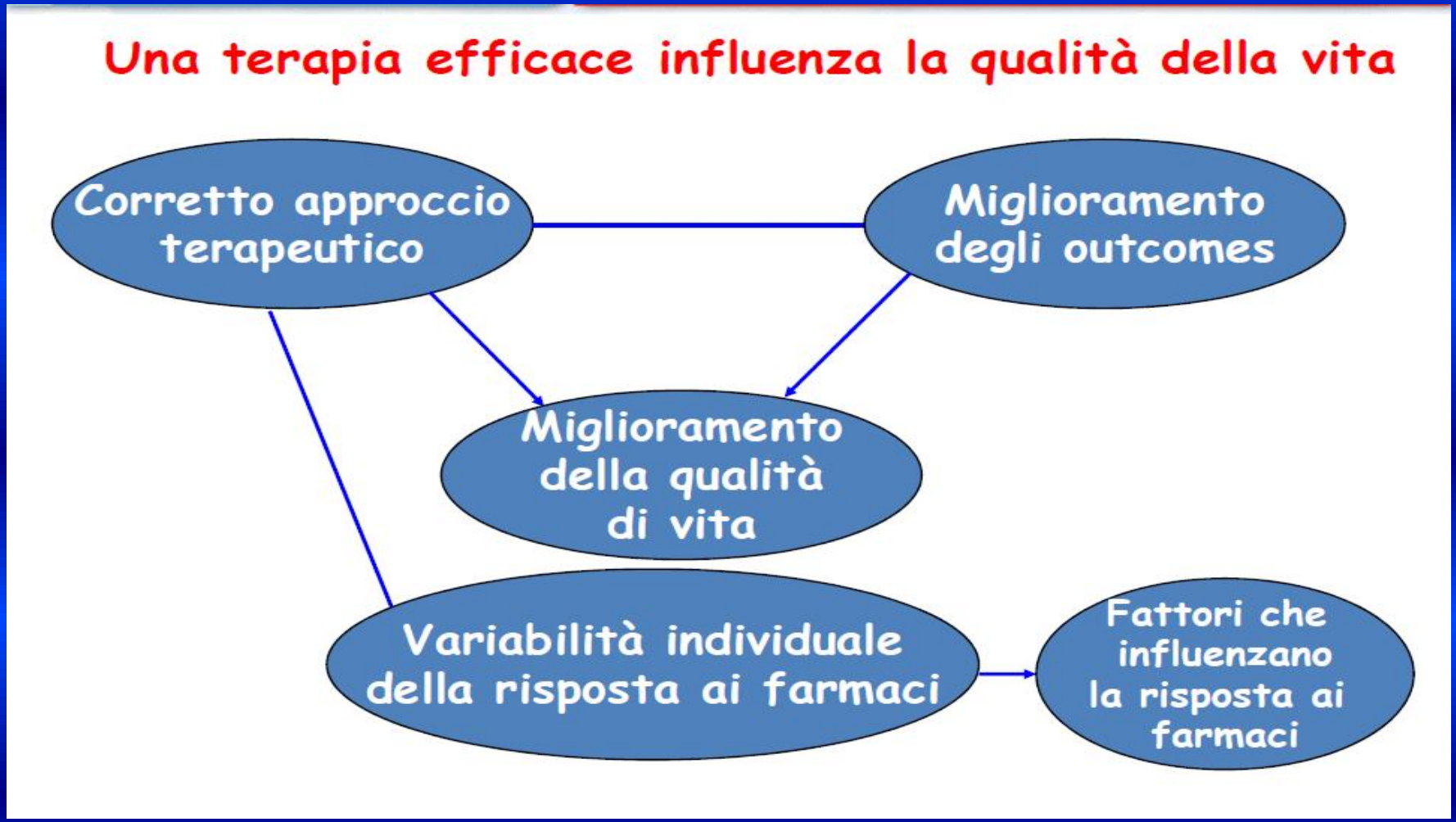
Types of Complementary and Alternative Medicine Used by U.S. Consumers

Data from Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997–2002. Altern Ther Health Med 2005;11:42–9.

A. Giacummo

Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases, et al J Am Coll Cardiol 2010;55:515–25

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013



58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

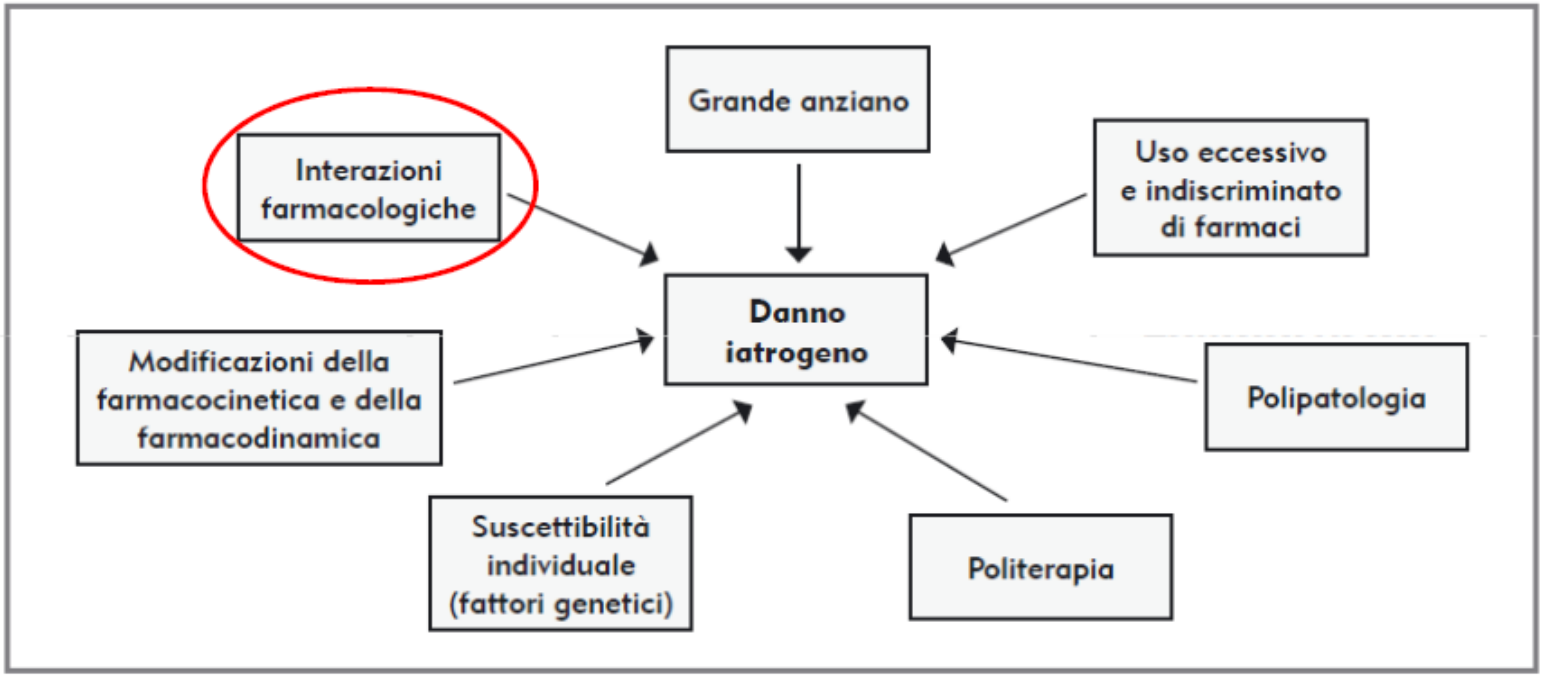
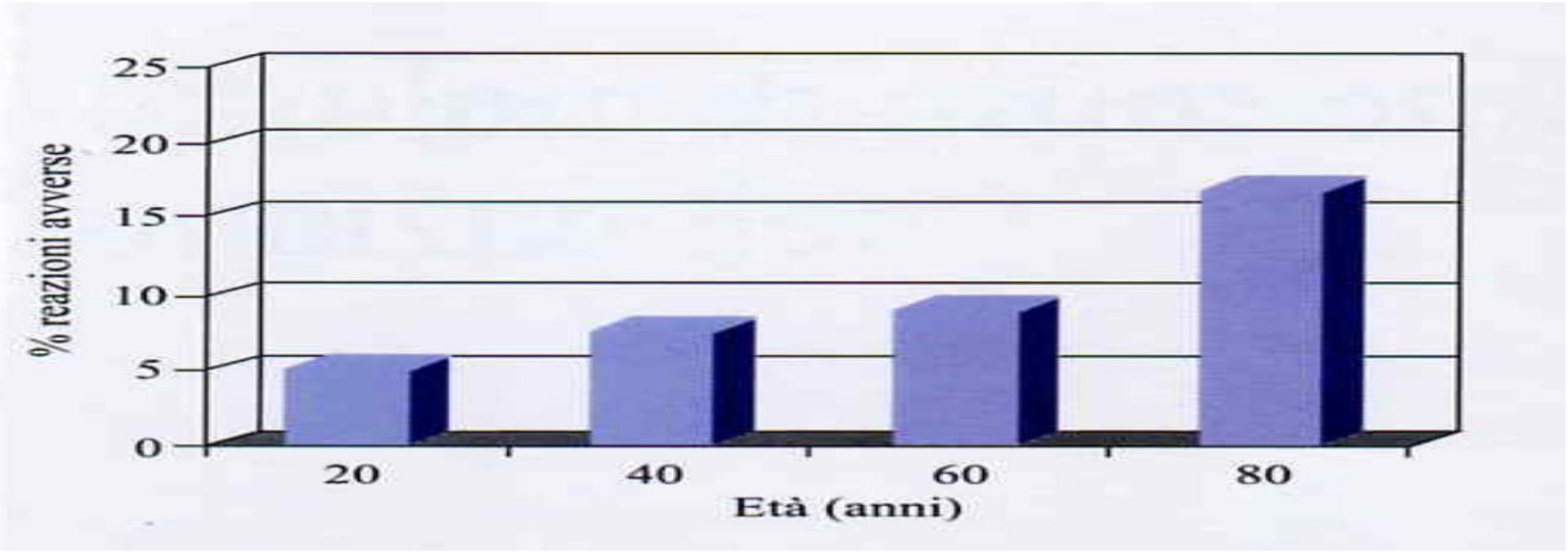


Figura 2. *Fattori correlati al danno iatrogeno*

Figura 1. *Fattori che influenzano l'effetto di un farmaco*

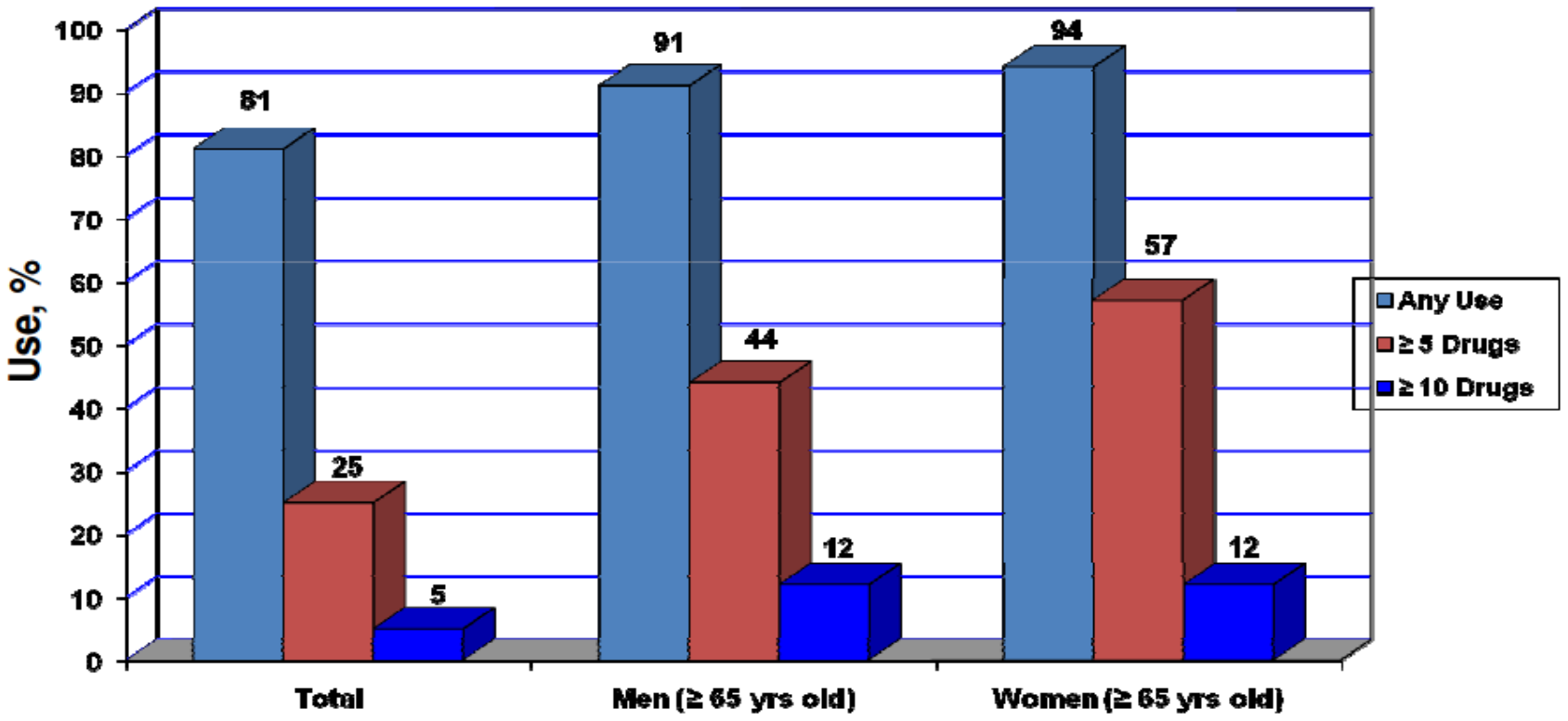
Gareri et al., *Pratica Medica & Aspetti Legali 2010; 4(1): 7-17*

Reazioni avverse ed età



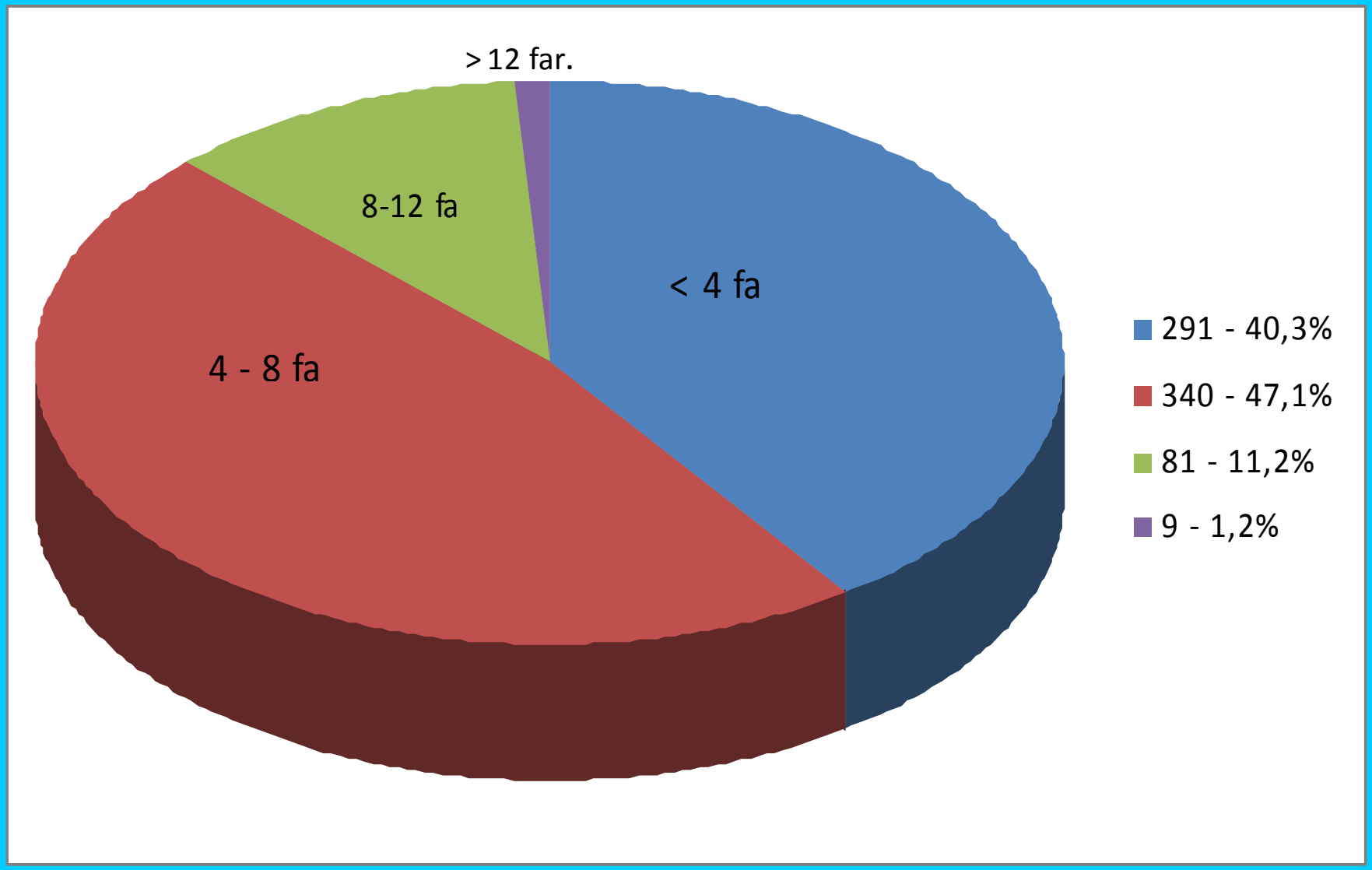
58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Uso di farmaci nella settimana precedente



Kaufman, JAMA 2002

Numero di farmaci (Studio osservazionale in pz ambulatoriali)



721 prime visite nel 1° semestre 2009

Terapia farmacologica nell'anziano

La dimensione del problema

Polipatologia cronica

Polipresrizioni

Automedicazione

Consumo di farmaci

Uso non corretto di farmaci

Ospedalizzazione (30% è legato a problemi o tossicità da farmaci)

Key points

Fattori correlati al paziente

Fattori correlati al prescrittore

Scarsa o inefficiente comunicazione tra sanitari e paziente

Perchè gli anziani sono a rischio di EA

Fattori correlati al paziente

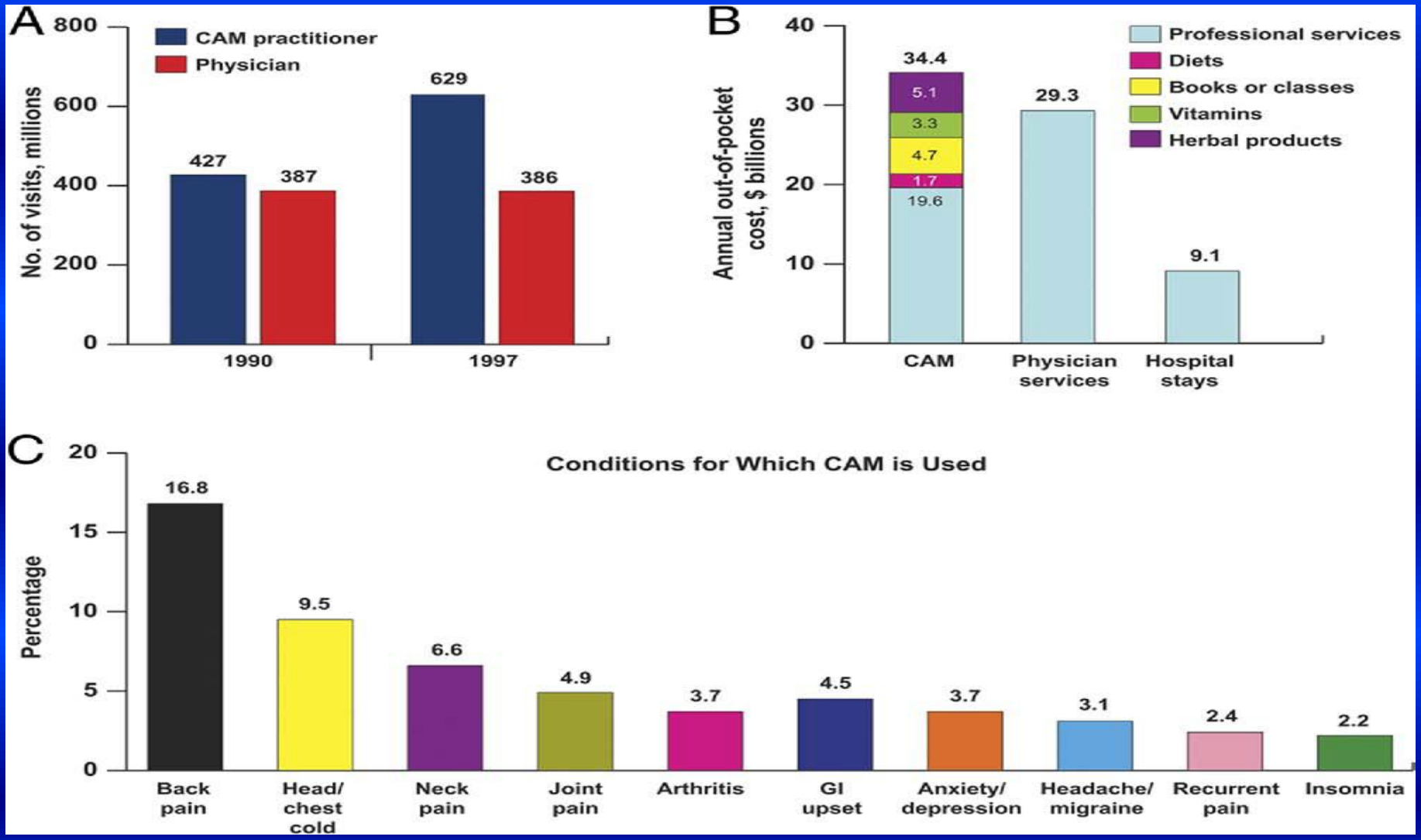
- Modificazioni della farmacocinetica e della farmacodinamica
- Comorbidità: interazioni farmaco-malattia
- Politerapia: interazioni tra farmaci
- Riduzione della riserva fisiologica
- Fragilità
- IRC
- Uso di "over-the-counter-drugs"
- Farmaci a più elevato rischio – Basso BMI
- Pazienti recentemente ospedalizzati

Fattori correlati al sistema

- Frammentazione delle cure (Più prescrittori)
- Conoscenza inadeguata dei principi della pratica geriatrica

Gareri & De Sarro, 2011

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013



A. Giacummo

Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases, et al J Am Coll Cardiol 2010;55:515–25

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Sistema colinergico

- Diminuzione neuroni colinergici
- Diminuzione sintesi e rilascio di acetilcolina (Ach)
- Diminuzione densità dei recettori muscarinici

→ **Effetti anticolinergici centrali e periferici**

Sistema adrenergico

- Diminuita produzione di AMPc
- Diminuzione densità dei recettori β
- Diminuita responsività dei recettori α_2

→ **Minore responsività dei barocettori**

Sistema dopaminergico

- Diminuzione neuroni colinergici
- Diminuzione sintesi e rilascio di acetilcolina (Ach)
- Diminuzione densità dei recettori muscarinici

→ **Effetti extrapiramidali**

Gareri & De Sarro, 2012

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Tabella 5. Prescrizioni dannose: si può notare la netta prevalenza nelle donne vs. gli uomini per quasi tutti i farmaci utilizzati[65]

Farmaco	Donne (%)	Uomini (%)
Estrogeni	18	0.1
Ansiolitici, sedativo-ipnotici e benzodiazepine	12.5	6
Analgesici narcotici e propossifene	5.3	2.2
Miorilassanti	2.9	1.4
Antiistaminici	2.6	1.3
Nitrofurantoina	1.8	0.3
Antispastici	0.8	0.2
Alcaloidi della belladonna	0.65	0.23
Ormoni tiroidei	0.68	0.1
Vasodilatatori	0.36	0.28
Barbiturici	0.22	0.15
Antiemetici	0.25	0.13
Ipoglicemizzanti	0.07	0.07

Gareri & De Sarro, 2012

Metabolismo epatico ed escrezione renale dei farmaci nell'anziano

Modificazioni del metabolismo del **fa** indotte dalle alterazioni del fegato senile.	Modificazioni anatomo-funzionali del rene senile.
Complesse e non sempre definitivamente chiarite.	Rappresentano probabilmente il fattore più importante nel determinare **diversi** livelli plasmatici di **fa** nell'anziano rispetto al giovane.
Con l'età può esservi diminuìzione delle attività enzimatiche, con conseguente ridotto metabolismo epatico dei **fa**.	Il declino della funzione glomerulare modifica in modo determinante l'eliminazione di alcuni **fa**, (digossina, cimetidina, litio, clorpropamide, maggior parte dei comuni antimicrobici).
	I **fa** eliminati attraverso il rene raggiungono maggiori concentrazioni plasmatiche con il rischio di più frequenti **ra**.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- Negli ultimi anni sono stati identificati circa 7 CYP che svolgono un ruolo determinante nel metabolismo dei farmaci (CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2E1).
- Alterazioni anche importanti nella concentrazione plasmatica dei farmaci in circolo possono essere determinate da:

✓ Competizione tra 2 farmaci che sono substrati dello stesso CYP.

✓ Attività inibitoria o induttrice nei confronti di uno o più CYP da parte di alcuni farmaci.

Reazione avversa da farmaci (ADR)

Eventi Avversi da Farmaci (ADE)

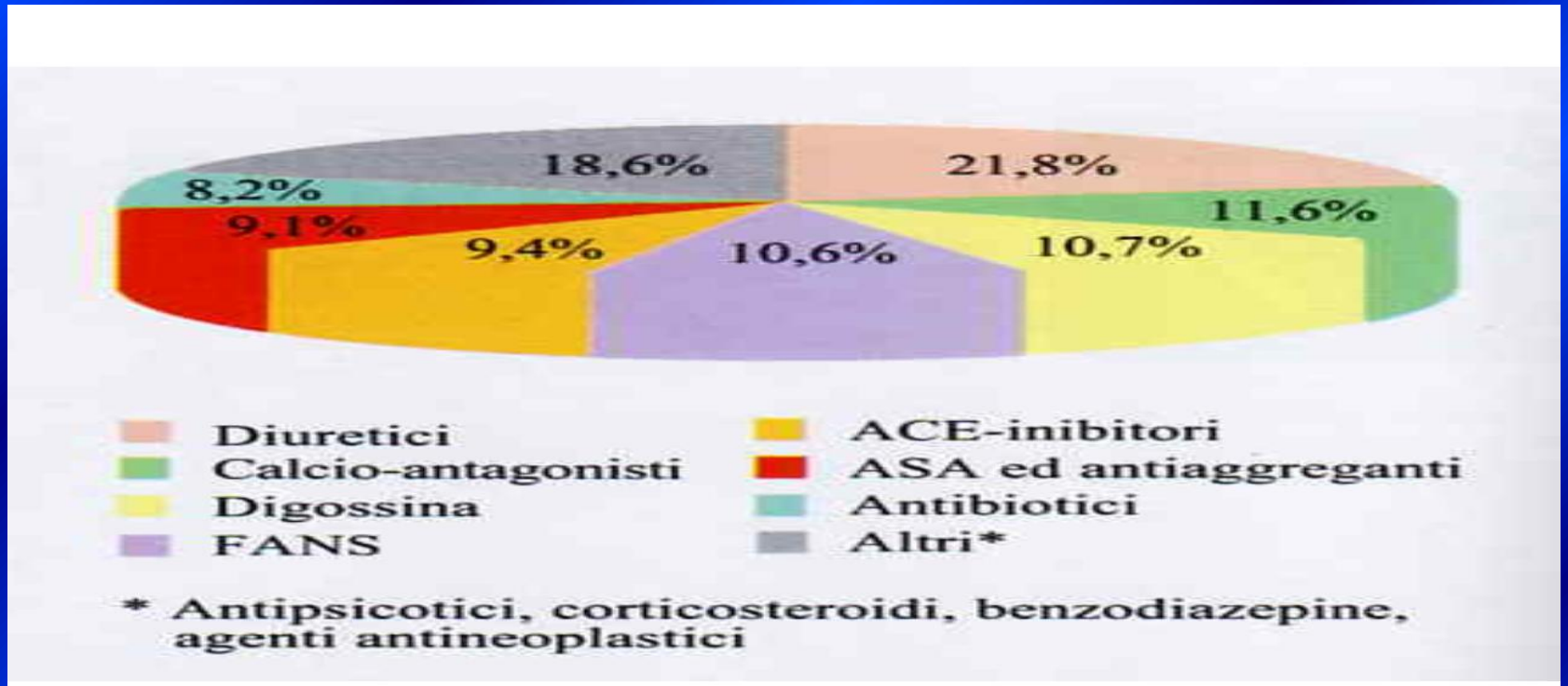
compresa tra le grandi sindromi geriatriche con il termine **Iatrogenic Drug Reactions**

Qualsiasi reazione nociva determinata da un farmaco (medicinale), alle dosi, normalmente usate nell'uomo, per la profilassi, la diagnosi e la terapia, sia non intenzionale che conseguente ad errori di prescrizione, favorita nell'anziano da:

- invecchiamento,
- comorbilità,
- contemporanea assunzione di più farmaci.

WHO 1969

FARMACI CAUSA DI REAZIONI AVVERSE RESPONSABILI DI RICOVERO OSPEDALIERO



IL NUMERO DI MEDICI E FARMACIE COME FATTORE DI RISCHIO PER LE INTERAZIONI

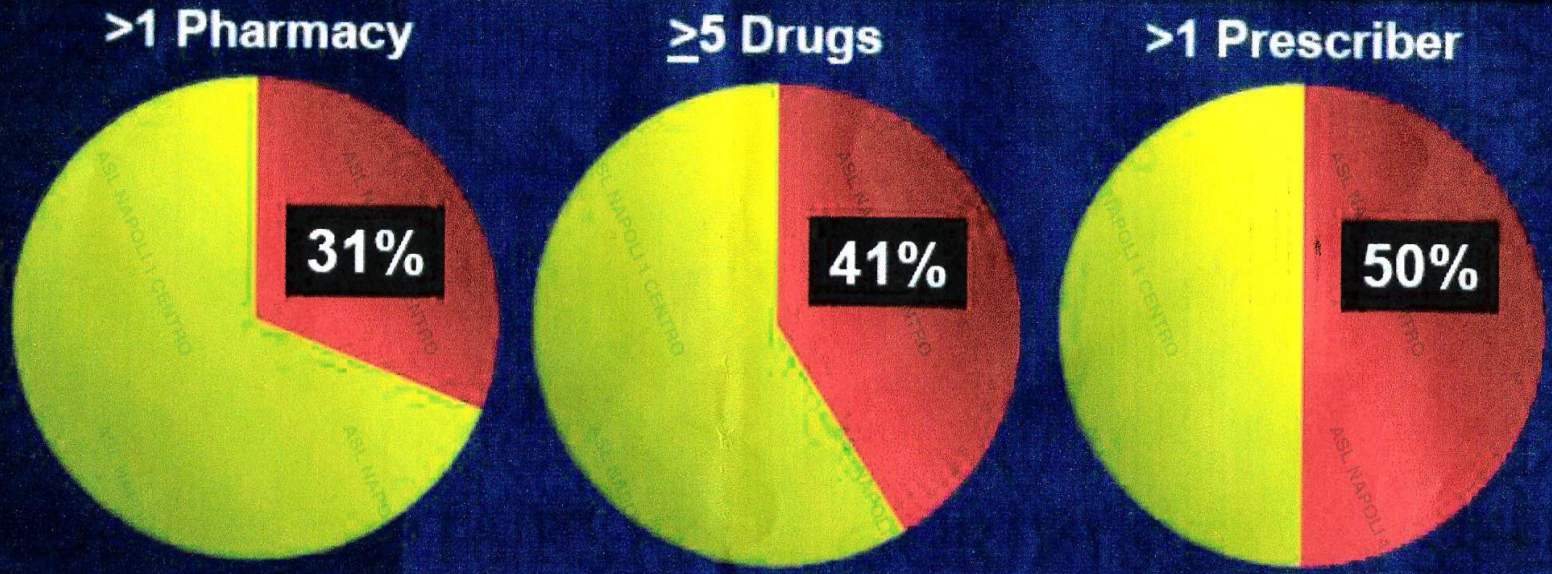
- ✓ 56 % de pazienti affermava di avere 3 o più medici curanti .

-Hamilton RA et al. Pharmacoepidemiology 1998; 18: 1112-20.

- ✓ Il rischio di ricevere farmaci con potenziale interazione: aumenta con il numero di medici prescrittori, diminuisce quando il paziente utilizza un'unica farmacia.

--Tamblyn et al. Can Med Assoc J 1996; 154:1174-84.

Rischio relativo di ADR



Safran, D et al; "Prescription Drug Coverage and Seniors: Findings from a 2003 National Survey." *Health Affairs*, W5-152-166. April 19, 2005

Diagnosi di ADR

- Non sempre è facile sospettare o riconoscere che la comparsa di nuovi sintomi, insorti a complicare una malattia in corso, sia causata da farmaci impiegati per la sua cura.

E' ancora più difficile quando il trattamento dura per anni (patologie croniche) o si affianca ad altri farmaci (pz con polipatologia).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Modificazione quantitativa o qualitativa degli effetti di un farmaco causata dalla precedente o contemporanea somministrazione di altri (uno o più) farmaci

Favorevole

Aumentata efficacia
Diminuita tossicità

Sfavorevole

Diminuita efficacia
Aumentata tossicità

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Interazione	Esempio	Meccanismo d'azione	Esito
Interazione farmaco-farmaco, FC	Ciprofloxacina + calcio ed antiacidi Ciprofloxacina + olanzapina	Diminuzione dell'assorbimento della ciprofloxacina Ciprofloxacina inibisce il legame con CYP1A2 ed aumenta la Cp di olanzapina	Fallimento del trattamento Rigidità, cadute
Interazione farmaco-farmaco, FD	Farmaci anticolinergici + donepezil	Antagonismo	Diminuzione dell'effetto del donepezil
Farmaco-stato nutrizionale	Fenitoina + ipoalbuminemia	Aumento della quota non legata di fenitoina	Confusione, sonnolenza, atassia
Farmaco-prodotti erboristici	Gingko + aspirina	Diminuzione della funzionalità piastrinica	Aumento del rischio di sanguinamento
Farmaco-Alcool	Alcool + assunzione cronica di bromazepam	Sinergia	Aumento del rischio di cadute
Farmaco-Malattia o Farmaco-Paziente	Metoclopramide in pazienti con m. di Parkinson	Aumento del blocco dei recettori della dopamina	Peggioramento della malattia

Gareri & De Sarro, 2012

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

•E’ difficile nella pratica clinica identificare interazioni (intrz) chè:

• spesso interpretate come fenomeni di resistenza od ipersensibilità idiosincrasica del pz;

• nelle patologie autolimitanti od ad andamento periodico spesso non è evidente la ridotta efficacia per l’evoluzione comunque favorevole;

•in pz con polipatologie o politerapie un peggioramento od effetti indesiderati sono spesso attribuiti alle condizioni cliniche del pz.

•frequenti variazioni terapeutiche/posologiche spesso risolvono eventuali intrz.

Terapia farmacologica nell'anziano

Ruolo dell'Anamnesi farmacologica

- L' **anamnesi farmacologica (**af), nell'ambito dell'anamnesi personale), è volta ad identificare, attraverso il colloquio con il pz, i fa che il pz ha assunto o sta assumendo. Negli ultimi anni l'af ha assunto un ruolo crescente, per l'immissione di un numero sempre più alto in commercio e l'uso spesso indiscriminato di fa, causa di un gran numero di patologie iatrogene, fino a pochi anni fa rare, se non sconosciute. **L'af consente d' individuare quali fa sono stati utilizzati, a quale posologia, chi li ha prescritti e per quale ragione, oltre che verificare i casi di appropriatezza ed inappropriatezza terapeutica, causa di ADE/ADR**. Vi sono casi in cui il solo accenno dell'uso di un fa consente di individuare l'origine di sintomi o segni, in altre parole consente la diagnosi (es. parkinsonismo o distonie da antipsicotici).

Condizioni mediche che possono interferire con la cinetica dei farmaci

Insufficienza cardiaca congestizia
Disfunzioni renali
Cirrosi epatica
Febbre
Sepsi
Ustioni (di un certo grado)
Anemia
Shock

- Terapie "doppie"
- Eccessiva durata della terapia
- Mancanza di indicazioni valide
- Sovradosaggio
- "La cascata prescrittiva"

Sindrome da prescrizione a cascata

Le EaF/RaF rappresentano in età avanzata:

• Una realtà globalmente sottostimata, per l'inadeguatezza dei sistemi di farmacovigilanza esistenti nei vari paesi.

• Sono spesso misconosciute e/o interpretate come espressione di una patologia a sé stante, evenienza questa che mette il **pz** in una situazione di rischio, consistente, di subire la cosiddetta**"sindrome da** "prescrizione a cascata" o "cascata iatrogena"**,** condizione ricorrente in geriatria (una sequenziale serie di complicazioni associate ai ridotti, nell'anziano, meccanismi di eliminazione dei farmaci o di autogestione dei trattamenti farmacologici.

Sindrome da prescrizione "a cascata" dei farmaci nell'anziano

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Panel 2: Case illustration of prescribing cascade and drug interactions

Presentation

A 77-year-old man was treated for a psychotic depression with paroxetine and haloperidol. He was referred by his primary-care physician to a neurologist for assessment of his new-onset tremors. The neurologist started levodopa and carbidopa for probable Parkinson's disease. The patient was eventually admitted to hospital after having several recurrent falls. The initial assessment attributed his falls to worsening instability secondary to suboptimally treated Parkinson's disease, and his levodopa and carbidopa treatment was increased. Risperidone was prescribed for night-time agitated behaviour (haloperidol was discontinued). The patient was still on paroxetine.

Explanation

Paroxetine and haloperidol can both cause extrapyramidal side-effects leading to the presence of tremors in this patient. Furthermore, these two drugs are substrates of CYP2D6. Inhibition of paroxetine metabolism by haloperidol can increase the serum concentration of paroxetine, leading to side-effects. A prescribing cascade started with the prescription of levodopa and cardibopa, and possible CNS side-effects from levodopa and carbidopa needed the prescription of risperidone, which by itself can cause extrapyramidal side-effects. Again, risperidone and paroxetine are both substrates of CYP2D6.

Lancet 2007; 370: 185–91

Criteri di Beers (1991-2003)

- 48 Farmaci o classi di farmaci che dovrebbero essere sempre evitati negli anziani
- 20 farmaci o classi di farmaci che dovrebbero essere evitati in anziani con specifiche patologie.
- Indice di severità in relazione ai potenziali effetti avversi: Alta/Bassa.

Fick DM et al. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Arch Intern Med. 2003; 163: 2716-2724

58 Congresso Nazionale SIGG Torino 27-30 Novembre 2013

Farmaci potenzialmente inappropriati

- **Digitale** (dose pro die > 0.125mg/die)
- **Benzodiazepine a lunga emivita plasmatica** (diazepam, N-demetildiazepam, clordiazepossido)
- **Antidepressivi triciclici** (amitriptilina, imipramina)
- **Fenotiazine con struttura piperidinica** (tioridazina)
- **Butirrofenoni** (aloperidolo)
- **Antipsicotici atipici** (clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina, aripiprazolo, paliperidone)
- **Alcaloidi della belladonna, semisintetici, composti dell'ammonio quaternario** (butilscopolamina)

Gareri & De Sarro, 2012

- **Antiistaminici per uso sistemico** (prometazina, difenidramina)
- **Metildopa; Nifedipina; Disopiramide**
- **α_1-bloccanti adrenergici** (doxazosina, terazosina)
- **α_2-agonisti presinaptici** (clonidina)
- **Lassativi** (picosolfato sodico, bisacodile)
- **Antidiarroici** (loperamide)
- **Procinetici** (metoclopramide)
- **Antiaritmici classe III** (amiodarone)
- **FANS**
  - Derivati dell'acido salicilico (aspirina)
  - Derivati dell'acido acetico (indometacina)
  - Derivati dell'acido propionico (naproxene)
  - Oxicam (piroxicam, tenoxicam)

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Box 2. Medications with anticholinergic effects

Alprazolam
Amantadine
Amitriptyline
Ampicillin
Atropine
Azathioprine
Captopril
Cefamandole
Cefoxitin
Chlorazepate
Chlordiazepoxide
Chlorthalidone
Cimetidine
Clindamycin
Codeine
Corticosterone
Cycloserine
Cyclosporin
Desipramine
Dexamethasone
Diazepam
Digoxin
Diltiazem
Diphenhydramine
Dipyridamole
Dyazide
Flunitrazepam
Flurazepam
Furosemide
Gentamycin
Hydralazine
Hydrochlorathiazide
Hydrocortisone
Hydroxyzine
Imipramine
Isosorbide
Keflin
Lanoxin
Methyldopa
Nifedipine
Oxazepam
Oxybutynin chloride
Oxycodone
Pancuronium bromide
Phenelzine
Phenobarbitol
Piperacillin
Prednisolone
Ranitidine
Theophylline
Thioridazine
Ticrocillin
Tobramycin
Triamterene
Valproic acid
Vancomycin
Warfarin

Data from Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. Dement Geriatr Cogn Disord 1999;10:342–4.

Box 1. Risk of delirium with certain commonly used drugs

High risk
- Opioid analgesics
- Antiparkinsonian agents (particularly anticholinergic agents)
- Antidepressants (particularly anticholinergic agents)
- Benzodiazepines
- Centrally acting agents
- Corticosteroids
- Lithium

Medium risk
- Alpha-blockers
- Antiarrhythmics (lidocaine [lignocaine] has the highest risk)
- Antipsychotics (particularly sedating agents)
- β-Blockers
- Digoxin
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
- Postganglionic sympathetic blockers

Low risk
- ACE inhibitors
- Antiasthmatics (highest risk with aminophylline and lowest risk with inhaled agents)
- Antibacterials
- Anticonvulsants
- Calcium channel antagonists
- Diuretics
- H_2-antagonists

Data from Bowen JD, Larson EB. Drug-induced cognitive impairment. Defining the problem and finding the solutions. Drugs Aging 1993;3(4):349–57.

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Use of Prescription and Over-the-counter Medications and Dietary Supplements Among Older Adults in the United States

Dima M. Qato, PharmD, MPH
G. Caleb Alexander, MD, MS
Rena M. Conti, PhD
Michael Johnson, BA
Phil Schumm, MA
Stacy Tessler Lindau, MD, MAPP

Context Despite concerns about drug safety, current information on older adults' use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements is limited.

Objective To estimate the prevalence and patterns of medication use among older adults (including concurrent use), and potential major drug-drug interactions.

Design, Setting, and Participants Three thousand five community-residing individuals, aged 57 through 85 years, were drawn from a cross-sectional, nationally representative probability sample of the United States. In-home interviews, including medication logs, were administered between June 2005 and March 2006. Medication use was defined as prescription, over-the-counter, and dietary supplements used "on a regular schedule, like every day or every week." Concurrent use was defined as the regular use of at least 2 medications.

Main Outcome Measure Population estimates of the prevalence of medication use, concurrent use, and potential major drug-drug interactions, stratified by age group and gender.

Results The unweighted survey response rate was 74.8% (weighted response rate, 75.5%). Eighty-one percent (95% confidence interval [CI], 79.4%-83.5%) used at least 1 prescription medication, 42% (95% CI, 39.7%-44.8%) used at least 1 over-the-counter medication, and 49% (95% CI, 46.2%-52.7%) used a dietary supplement. Twenty-nine percent (95% CI, 26.6%-30.6%) used at least 5 prescription medications concurrently; this was highest among men (37.1%; 95% CI, 31.7%-42.4%) and women (36.0%; 95% CI, 30.2%-41.9%) aged 75 to 85 years. Among prescription medication users, concurrent use of over-the-counter medications was 46% (95% CI, 43.4%-49.1%) and concurrent use of dietary supplements was 52% (95% CI, 48.8%-55.5%). Overall, 4% of individuals were potentially at risk of having a major drug-drug interaction; half of these involved the use of nonprescription medications. These regimens were most prevalent among men in the oldest age group (10%; 95% CI, 6.4%-13.7%) and nearly half involved anticoagulants. No contraindicated concurrent drug use was identified.

Conclusions In this sample of community-dwelling older adults, prescription and nonprescription medications were commonly used together, with nearly 1 in 25 individuals potentially at risk for a major drug-drug interaction.

JAMA. 2008;300(24):2867-2878 www.jama.com

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

BMJ 2013;346:e8525 doi: 10.1136/bmj.e8525 (Published 8 January 2013)

RESEARCH

Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study

History suggested a drug-related acute renal failure, defined as *triple whammy*. The different mechanisms probably involved include: inhibition of both prostaglandin-mediated control of glomerular afferent arteriolar tone and angiotensin control of efferent arteriolar tone; decrease of the plasma volume by diuretics.

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

IL DELIRUM IATROGENO NELL'ANZIANO:
QUANDO I FARMACI "FANNO MALE"

Pietro Gareri, Roberto Lacava, Alberto Castagna,
Giovambattista De Sarro

amitriptilina 20 mg/die + ossicodone/naloxone 5/2.5 mg due volte/die

=

Delirium

58 Congresso Nazionale SIGG Torino 27-30 Novembre 2013

Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl. 1 (2007) 199–206
0167-4943/$ – see front matter © 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

ANTICHOLINERGIC DRUG-INDUCED DELIRIUM IN AN ELDERLY ALZHEIMER'S DEMENTIA PATIENT

P. GARERI[a,b], P. DE FAZIO[c], A. COTRONEO[d], R. LACAVA[b], L. GALLELLI[a], S. DE FAZIO[a] and G. DE SARRO[a]*

Venlafaxine–Propafenone Interaction Resulting in Hallucinations and Psychomotor Agitation

Pietro Gareri, Pasquale De Fazio, Luca Gallelli, Salvatore De Fazio, Alessandro Davoli, Giuseppe Seminara, Antonino Cotroneo, and Giovambattista De Sarro

The Annals of Pharmacotherapy ▪ *2008 March, Volume 42*

CONCLUSIONS: To prevent the onset of clinical disturbances during venlafaxine treatment, we suggest careful evaluation of concomitant treatment with CYP2D6 or P-glycoprotein inhibitors (eg, propafenone) and, when possible, venlafaxine serum concentration monitoring.

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Clinical Interventions in Aging

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

Laxative-induced rhabdomyolysis

CASE REPORT

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical Interventions in Aging
24 March 2010
Number of times this article has been viewed

Alfonso Merante[1]
Pietro Gareri[2,3]
Norma Maria Marigliano[2]
Salvatore De Fazio[2]
Elvira Bonacci[1]
Carlo Torchia[1]
Gaetano Russo[1]
Pasquale Lacroce[1]
Roberto Lacava[3]
Alberto Castagna[3]
Giovambattista De Sarro[2]
Giovanni Ruotolo[1]

CASE REPORTS

Sertraline-Induced Rhabdomyolysis in an Elderly Patient with Dementia and Comorbidities

Pietro Gareri, Cristina Segura-Garcia, Pasquale De Fazio, Salvatore De Fazio, and Giovambattista De Sarro

The Annals of Pharmacotherapy ▪ *2009 July/August, Volume 43*

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl. 1 (2009) 113–118
0167-4943/$ – see front matter © 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

VALPROATE-INDUCED DELIRIUM IN A DEMENTED PATIENT

P. GARERI[a,b,*], R. LACAVA[b], A. COTRONEO[c], V. BAMBARA[d], N. MARIGLIANO[a], A. CASTAGNA[b], D.S. COSTANTINO[b], G. RUOTOLO[e], G. DE SARRO[a]

CASE REPORT

Clin Drug Invest 2005; 25 (3): 215-217
1173-2563/05/0003-0215/$34.95/0

© 2005 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Melaena following Use of the Cholinesterase Inhibitor Rivastigmine

Pietro Gareri,[1,2] *Luca Gallelli,*[1] *Guido Ferreri Ibbadu,*[1] *Roberto Lacava,*[2] *Emilio Russo*[1] and *Giovambattista De Sarro*[1]

1 Clinical Pharmacology Unit, Department of Experimental and Clinical Medicine, University Magna Graecia of Catanzaro, Regional Pharmacovigilance Center, Mater Domini University Hospital, Catanzaro, Italy
2 Operative Unit 'Elderly Health Care', Catanzaro, Italy

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

I pazienti in terapia con

anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

non dovrebbero assumere contemporaneamente

Achillea	Aglio	Arnica
Ginkgo	Ginseng	Idraste
Iperico	Papaia	Pompelmo
Trifoglio	Vischio	Zenzero

I pazienti in terapia con

antidiabetici

non dovrebbero assumere contemporaneamente

Aglio	Aloe gel	Altea
Centella	Eucalipto	Efedra
Erba medica	Ginseng	Liquirizia
Mirtillo foglie	Salice	Tarassaco

Farmaci & Erbe: principali prodotti erboristici che causano interazioni tra farmaci

IPERICO: warfarin, digossina, antidepressivi, ansiolitici, estrogeni, antivirali, immunosoppressori, antitumorali, anestetici, teofillina.

MIRTILLO ROSSO (*cranberry*): warfarin

GINKGO: warfarin, calcio antagonisti, antinfiammatori, antidepressivi, salicilati.

AGLIO: warfarin, ACE inibitori, antivirali, antiinfiammatori.

GINSENG: warfarin, antipiastrinici, antidepressivi, antiepilettici.

TÈ VERDE: warfarin.

Pazienti dell'ULSS 16 in trattamento con warfarin: **8.736**

58 Congresso Nazionale SIGG Torino 27-30 Novembre 2013

I pazienti in terapia con

digitalici

non dovrebbero assumere contemporaneamente

Biancospino	Crespino	Iperico
Liquirizia	Pervinca	Quassia
Rauwolfia	Ricino	Salsapariglia

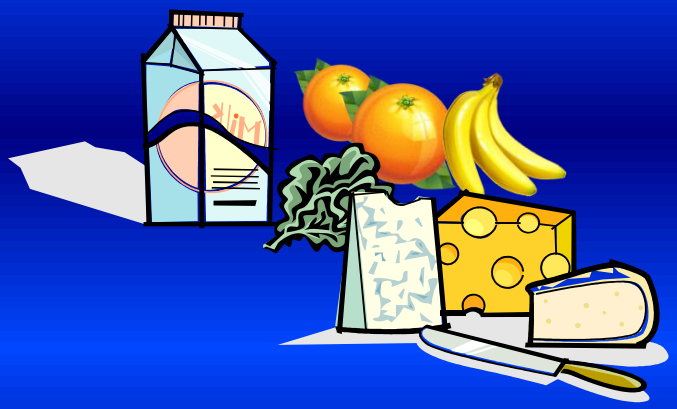
- I flavonoidi della camomilla interagiscono con i recettori per le benzodiazepine
- Può avere effetti additivi quando associata a sedativi, alcool e prodotti naturali quali valeriana e melissa
- Inibisce il CYP3A4: può intervenire quindi riducendo il metabolismo di
  - Calcio-antagonisti
  - Cisapride
  - Lovastatina

Valeriana: incrementa i livelli cerebrali di GABA

Effetti collaterali: Cefalea, nausea, vomito, Sindrome da astinenza con insonnia e alterazioni del ritmo cardiaco vagale.

Potenzia l'azione di barbiturici, benzodiazepine e psicofarmaci.

Comuni interazioni farmaco-alimenti



- Alimenti ricchi di K^+: *banana, arancia, ortaggi a foglia verde*
  - ✓ ACE-inibitori
  - ✓ Diuretici
  - ✓ Sartani
  - ✓ Risparmiatori del K^+

- Alimenti ricchi di Ca^{2+}: *latte, yogurt, formaggi*
  - ✓ Digossina
  - ✓ Diuretici
  - ✓ Ormoni tiroidei
  - ✓ Alcuni antibiotici

- Alimenti ricchi di vitamina K: *mele, spinaci, nocciole, kiwi, broccoli, cavoli*
  - ✓ Warfarin

Farmaci & Alimenti:
il caso del succo di pompelmo…

(Stump AL, et al. Management of grapefruit-drug interactions. Am Fam Physisican 2006)

benzodiazepine

↑AUC, ↑ Cmax ⇒ potenziamento effetti BDZ

calcio antagonisti

↑ livelli ematici ⇒ (cefalea, ipotensione, tachicardia)

immunospressori

↑ Effetti avversi ⇒ nefrotossicità, epatopatie

statine

↑AUC (16 volte) ⇒ cefalea, miopatie

antiaritmici antistaminici

↑ livelli ematici
⇒ prolungamento QT

antidepressivi triciclici

↑ livelli ematici

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Herbal Products With Cardiovascular Diseases

Aloe vera	Wounds (topical) diabetes (oral)	Hypokalemia causing digitalis toxicity and arrhythmia
Ginkgo	Poor circulation, cognitive disorder	Increases bleeding risk with war-farin, aspirin, or COX-2 inhibitors Potential risk of seizures
Ginseng	Aging, diminished immunity, improves mental and physical capacity and stress tolerance	Increate blood pressure Decreases effects of warfarin Hypoglycemia
Grapefruit juice	Weight loss, to promote cardiovascular health	Increases effects of statins, calcium-channel blockers, or cyclosporines
Green tea	Improve cognitive performance, mental alertness, weight loss, diuretic	Decreases effects of warfarin (contains vitamin K
Licorice	Ulcer, cirrhosis, cough, sore throat, infections	Increases blood pressure Hypokalemia May potentiate digoxin toxicity
St. John's wort	Depression	Increases heart rate and blood pressure (with MAOI) Decreases digoxin concentratio
Storphanthus	CHF	Increases effects of cardiac glycosides
Yohimbine	Impotence	Increases heart rate Increases or decreases blood pressure

A. Giacummo

Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases, et al J Am Coll Cardiol 2010;55:515–25

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Commonly used Herbs That Can Potentiate the Risk of Bleeding or Arrhythmogenesis

Bleeding
Garlic
Ginkgo biloba
Ginseng
Motherwort

Arrhythmogenesis (QT prolongation)
Aloe vera
Bitter orange
Echinacea
Ginkgo biloba
Ginseng
Guarana
Licorice
Rhodiola
Hawthorn Estratto di Biancospino

A. Giacummo

Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases, et al J Am Coll Cardiol 2010;55:51

Common Drug Interaction

Herb	Drug or Drug Class	Interaction or Other Comments
Echinacea	Amiodarone or ibutilide, Statins, fibrates, niacin	**Increases QT interval**
Garlic	Aspirin, clopidogrel, warfarin, or heparinoid drugs	**Increases bleeding risk**
Ginkgo biloba	Antidiabetes drugs	**Increases hypoglycemia**
Ginseng	Antidiabetes drugs Digoxin Warfarin	**Increases hypoglycemia** **Interferes with digoxin assay, leading to falsely increased levels** **Decreases effectiveness of warfarin**
Licorice	Spironolactone	**Increases effects of spironolactone**
St. John's wort	Digoxin Clopidogrel Warfarin Simvastatin Class IA and III antiarrhythmic agents Cyclosporine	**Decreases serum digoxin concentration** **Increases activity of clopidogrel** **Increases bleeding** **Decreases warfarin bioavailability and effectiveness** **Decreases effectiveness of simvastatin.** **Decreases effectiveness (precipitating arrhythmias).** **Decreases cyclosporine concentration due to increased clearance (transplant rejection)**

A. Giacummo

Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases, et al J Am Coll Cardiol 2010;55:51

Per quel che riguarda infine le interazioni farmacologiche farmaco-malattia:

- decongestionanti come la pseuefedrina, contenuta in molti prodotti per tosse e raffreddore, aumentano la PA e possono essere nocivi in caso di Ip. Arteriosa;

- i beta-bloccanti come il metoprololo e l'atenololo, usati nell'Ip. Arteriosa e/o nello SC, peggiorano i sintomi della BPCO;

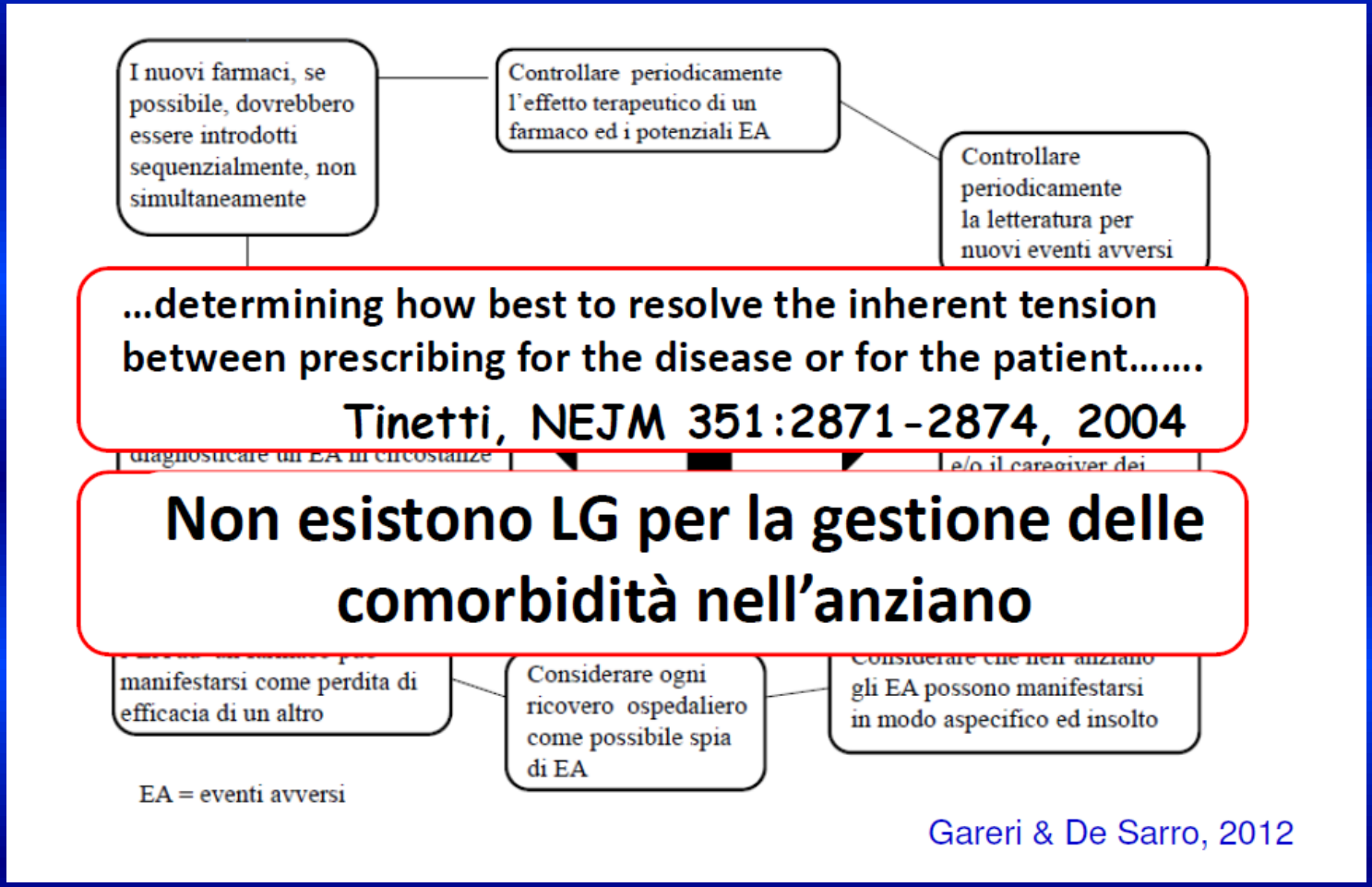
- i diuretici come l'idroclorotiazide aumentano i livelli glicemici nelle persone affette da diabete.

Altra condizione potenzialmente assai pericolosa e descritta da noi recentemente è il "triple whammy": è una insufficienza renale farma-coindotta legata alla combinazione di ACE inibitori, diuretici e FANS, effetto visto anche con inibitori della COX-2 e sartani, nella maggior parte dei casi riscontrata negli anziani, con un tasso di letalità del 10%.

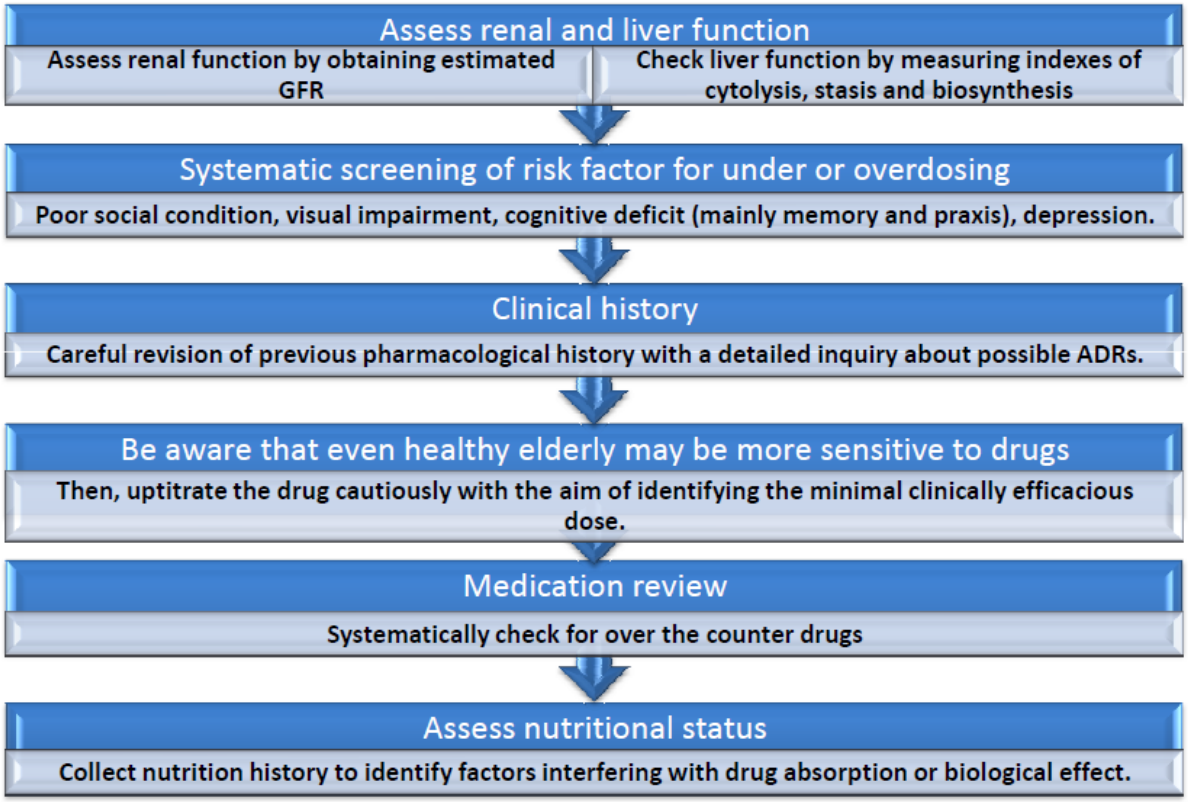
Algoritmo di Naranjo per la classificazione delle ADR (Naranjo C.A.et al., 1992)

	SI	NO
La reazione è comparsa dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1
La ADR è ben nota e documentata per il farmaco.	+1	0
Esistono delle cause alternative al farmaco per spiegare l'evento?	-1	+2
L'evento avverso è stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0
E' stato riscontrato un livello del farmaco nell'organismo noto per essere tossico?	+1	0
La gravità della reazione era dose dipendente?	+1	0
La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco o quando è stato somministrato uno specifico antagonista?	+1	0
La reazione è ricomparsa quando il farmaco è stato risomministrato?	+2	-1
La reazione è ricomparsa quando è stato somministrato un placebo?	-1	+1
Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?	+1	0
La ADR è certa se il punteggio è ≥ 9; probabile tra 5 e 8; possibile tra 1 e 4; dubbia ≤ 0; quando non si conosce la risposta esatta ad una domanda viene assegnato il punteggio 0.		

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013



58 Congresso Nazionale SIGG Torino 27-30 Novembre 2013



Corsonello et al, Curr Med Chem 2010

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Qual è il possibile ruolo del geriatra territoriale nella gestione della politerapia?

Osservazione

Elevata soglia d'allerta

Studio dei possibili meccanismi di interazione

Costante attenzione alla letteratura scientifica

Rilettura periodica della scheda tecnica del farmaco

Lettura attenta di tutte le "dear doctor letters"

Aggiornamento costante sul rischio dei farmaci

Utilizzo di sistemi informatici

Il paradosso dei medicinali: "niente di nuovo"

58 Congresso Nazionale
SIGG Torino 27-30
Novembre 2013

"Medication are problaby the single most important healtcare technology in preventing injury, disability and death in the geriatric population."
(Avorn J. Medication use and elderly: current status & opportunities. Health Aff, 1995)

"Any symptom in an elderly patient should be considered a drug side effect until proved otherwise."
(Gurwitz et al. Long-term Care Quality Letter - Brown University, 1995)

farmaco = *lat.* PHÀRMACUM dal *gr.* PHÀRMAKON *medicina, veleno*, del quale taluno pretende trovare gli elementi nel *coptic.* PAHRE o FAHRI *rimedio* od anche *veleno* e nell'*egiz.* MAK *cura*. — Medicamento [che spesso in certe dosi o in altro modo amministrato è anche veleno].
Deriv. *Farmacia; Farmacopèa; Farmacòpola.*

A. Giacummo

TAKE HOME MESSAGE (1)

- Centralità del ruolo del geriatra territoriale nella gestione della poli-terapia del paziente anziano.

- L'ottimizzazione del trattamento farmacologico è volta a migliorare il benessere dell'anziano e la sua qualità di vita e a ridurre i costi dell'assistenza.
- Gli anziani assumono spesso farmaci pericolosi (in ambito polipatologico-politerapico) tra cui i prodotti da banco non meno nocivi ad onta della loro diffusione e presunta innocuità.

- Ci possono esser interazioni farmaco-farmaco, farmaco-alimenti, farmaco-fitoterapici, farmaco-malattie. Esse possono essere farmacocinetiche e farmacodinamiche.
- Esistono differenze individuali nella risposta ad un farmaco legate a fattori genetici (polimorfismo CYP 450, Gp-P, recettori).
- Cosa è consigliabile fare?

58 CONGRESSO NAZIONALE SIGG

Torino 27-30 Novembre 2013

TAKE HOME MESSAGE (2)

Attuare sempre e comunque l'anamnesi farmacologica, sospettando sempre l'origine iatrogena del quadro clinico del pz, rivedendo costantemente tutti i farmaci, compresi quelli da banco e i supplementi dietetici, tenendo elevata la soglia di attenzione per cogliere nella nuova eventuale sintomatologia, una possibile reazione avversa, avvalendosi di criteri (Beers), e scale (Drug Burden Inventory, Falls Risk Increasing Drugs, Scala di Naranjo) ai fini del miglior approccio terapeutico possibile.

Utilizzare, nei limiti del possibile, e suggerendo un unico riferimento prescrittivo ed un unica farmacia, pochi farmaci, i più appropriati per la polipatologia del pz anziano con comorbilità, di cui meglio si conoscono le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, evitando, nei limiti del possibile, associazioni farmacologiche e variabilità prescrittiva, iniziando con basse dosi e aumentandole gradualmente, individualizzando e semplificando la terapia, tutto ciò al fine di evitare eventi avversi (ADR ed interazioni).

Discutere, in rapporto di stretta collaborazione, con pz, caregiver, ed in team con altri medici e con il farmacista il rapporto rischio-beneficio di ogni farmaco o associazione farmacologica.

L'identificazione la prevenzione ed il trattamento delle interazioni farmacologiche sano perseguibili in modo ottimale attraverso l'uso di sistemi informatici e attraverso un lavoro di squadra medico-pz-infermiere-farmacista.

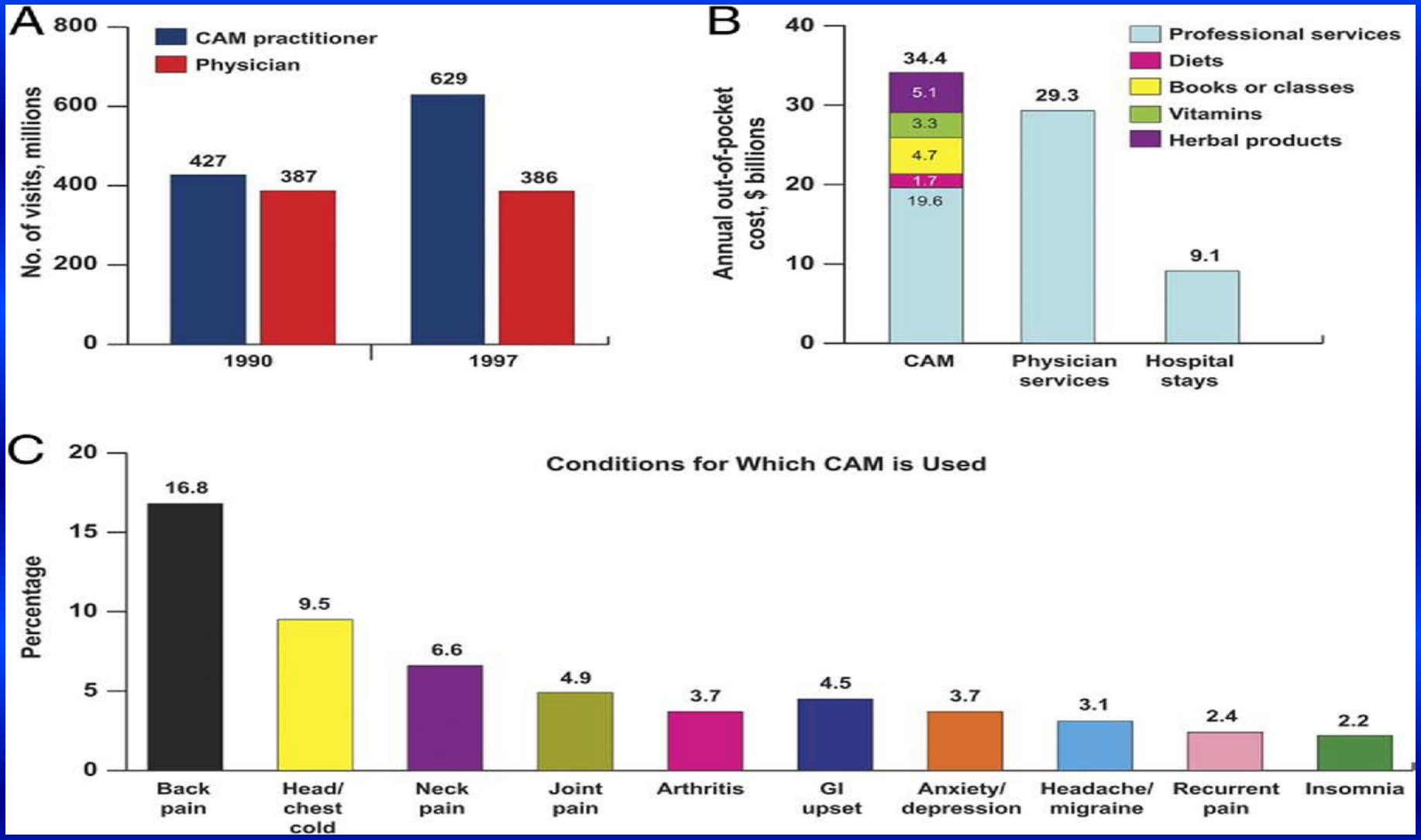
Tutto ciò ci costerà fatica e sacrificio anche della nostra libertà ma ci consentirà di sbagliare il meno possibile e forse esser eticamente sereni, per aver attuato al meglio, l'antica ma pur sempre valida massima *"Primum non nocere"*, nell'esercizio migliore possibile della nostra attività clinica quotidiana.

A. Giacummo

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

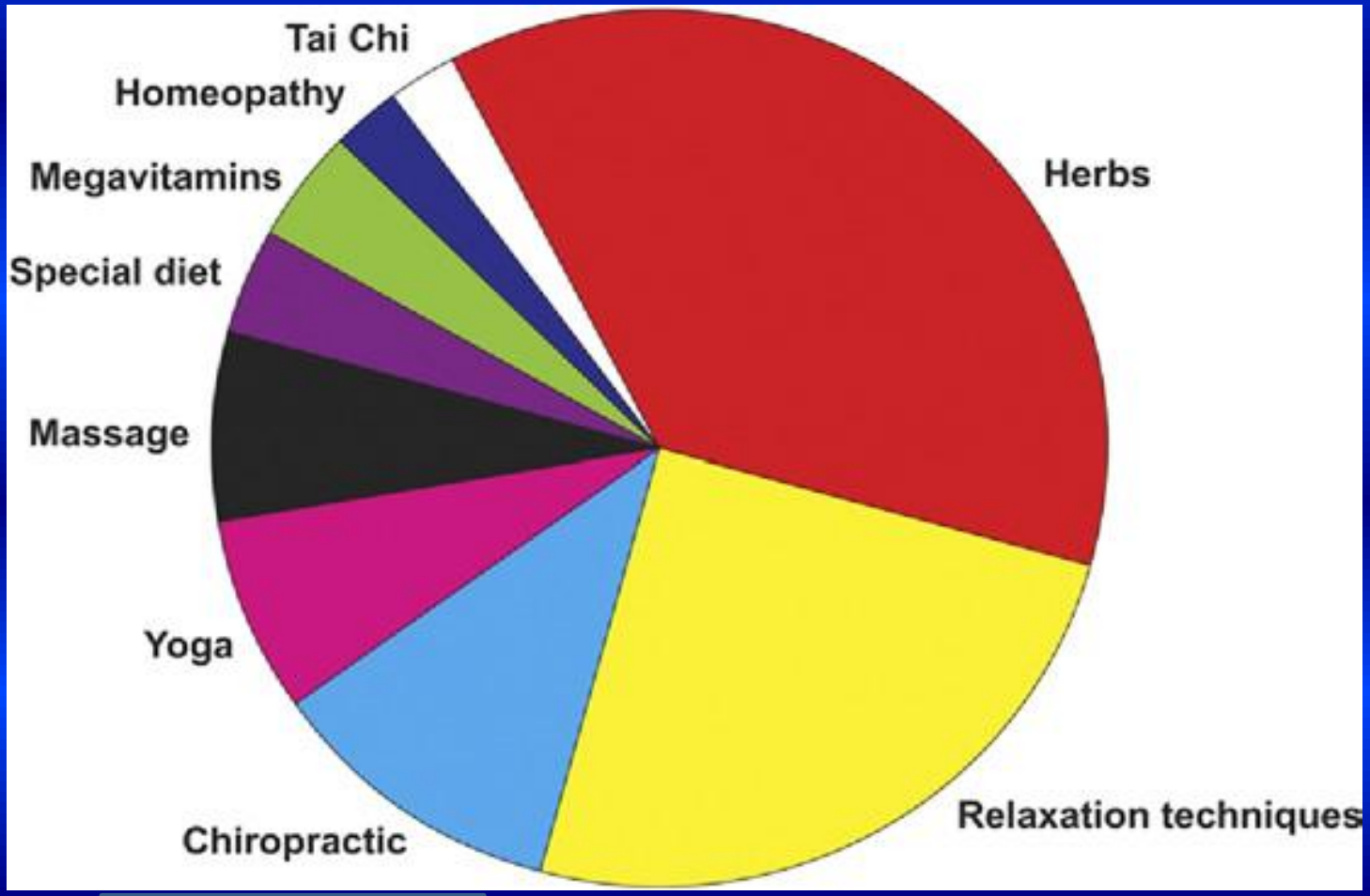
58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013



A. Giacummo

Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases, et al J Am Coll Cardiol 2010;55:515–25

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013



Types of Complementary and Alternative Medicine Used by U.S. Consumers

Data from Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997–2002. Altern Ther Health Med 2005;11:42–9.

A. Giacummo

Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases, et al J Am Coll Cardiol 2010;55:515–25

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Herbal Products With Cardiovascular Diseases

Aloe vera	Wounds (topical) diabetes (oral)	Hypokalemia causing digitalis toxicity and arrhythmia
Ginkgo	Poor circulation, cognitive disorder	Increases bleeding risk with war-farin, aspirin, or COX-2 inhibitors Potential risk of seizures
Ginseng	Aging, diminished immunity, improves mental and physical capacity and stress tolerance	Increate blood pressure Decreases effects of warfarin Hypoglycemia
Grapefruit juice	Weight loss, to promote cardiovascular health	Increases effects of statins, calcium-channel blockers, or cyclosporines
Green tea	Improve cognitive performance, mental alertness, weight loss, diuretic	Decreases effects of warfarin (contains vitamin K
Licorice	Ulcer, cirrhosis, cough, sore throat, infections	Increases blood pressure Hypokalemia May potentiate digoxin toxicity
St. John's wort	Depression	Increases heart rate and blood pressure (with MAOI) Decreases digoxin concentratio
Storphanthus	CHF	Increases effects of cardiac glycosides
Yohimbine	Impotence	Increases heart rate Increases or decreases blood pressure

A. Giacummo

Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases, et al J Am Coll Cardiol 2010;55:515–25

58 Congresso Nazionale SIGG
Torino 27-30 Novembre 2013

Commonly used Herbs That Can Potentiate the Risk of Bleeding or Arrhythmogenesis

Bleeding

- **Garlic**
- **Ginkgo biloba**
- **Ginseng**
- **Motherwort**

Arrhythmogenesis (QT prolongation)

- Aloe vera
- Bitter orange
- Echinacea
- Ginkgo biloba
- Ginseng
- Guarana
- Licorice
- Rhodiola
- Hawthorn Estratto di Biancospino

A. Giacummo

Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases, et al J Am Coll Cardiol 2010;55:51

Common Drug Interaction

Herb	Drug or Drug Class	Interaction or Other Comments
Echinacea	Amiodarone or ibutilide, Statins, fibrates, niacin	**Increases QT interval**
Garlic	Aspirin, clopidogrel, warfarin, or heparinoid drugs	**Increases bleeding risk**
Ginkgo biloba	Antidiabetes drugs	**Increases hypoglycemia**
Ginseng	Antidiabetes drugs Digoxin Warfarin	**Increases hypoglycemia** **Interferes with digoxin assay, leading to falsely increased levels** **Decreases effectiveness of warfarin**
Licorice	Spironolactone	**Increases effects of spironolactone**
St. John's wort (Iperico)	Digoxin Clopidogrel Warfarin Simvastatin Class IA and III antiarrhythmic agents Cyclosporine	**Decreases serum digoxin concentration** **Increases activity of clopidogrel** **Increases bleeding** **Decreases warfarin bioavailability and effectiveness** **Decreases effectiveness of simvastatin.** **Decreases effectiveness (precipitating arrhythmias).** **Decreases cyclosporine concentration due to increased clearance (transplant rejection)**

A. Giacummo

Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases, et al J Am Coll Cardiol 2010;55:51

"Credo che l'arte della medicina dovrebbe
essere razionale, cioè guidata
dall'evidenza"
Aulus Cornelius Celsus.
De medicina (Venice: Pinzi, 1497)
"Non conosco nulla se non la mia ignoranza"
Socrate

Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases

Ara Tachjian, MD,* Viqar Maria, MBBS,* Arshad Jahangir, MD†
Rochester, Minnesota; and Scottsdale, Arizona

More than 15 million people in the U.S. consume herbal remedies or high-dose vitamins. The number of visits to providers of complementary and alternative medicine exceeds those to primary care physicians, for annual outof-pocket costs of $30 billion. Use of herbal products forms the bulk of treatments, particularly by elderly people who also consume multiple prescription medications for comorbid conditions, which increases the risk of adverse herb-drug-disease interactions. Despite the paucity of scientific evidence supporting the safety or efficacy of herbal products, their widespread promotion in the popular media and the unsubstantiated health care claims about their efficacy drive consumer demand. In this review, we highlight commonly used herbs and their interactions with cardiovascular drugs. We also discuss health-related issues of herbal products and suggest ways to improve their safety to better protect the public from untoward effects. (J Am Coll Cardiol 2010;55:515–25)
© 2010 by the American College of Cardiology Foundation

Potential risk of seizures
Ginseng Aging, diminished immunity, improves mental and physical capacity and stress tolerance Increases blood pressure Decreases effects of warfarin Hypoglycemia
Gossypol Male contraceptive Increases effects of diuretics Hypokalemia
Grapefruit juice Weight loss, to promote cardiovascular health Increases effects of statins, calcium-channel blockers, or cyclosporines
Green tea Improve cognitive performance, mental alertness, weight loss, diuretic Decreases effects of warfarin (contains vitamin K)
Hawthorn CHF, hypertension Potentiates action of cardiac glycosides and nitrates
Irish moss Ulcers, gastritis Increases effects of antihypertensives
Kelp Cancer, obesity Increases effects of antihypertensive and anticoagulant agents
Khella Muscle spasms Increases effects of