

REAZIONI AVVERSE A FARMACI RISULTATI DEL PROGETTO MEREAFAPS E RICADUTA NELLA MEDICINA GENERALE

La cultura del rischio e la
pratica clinica:

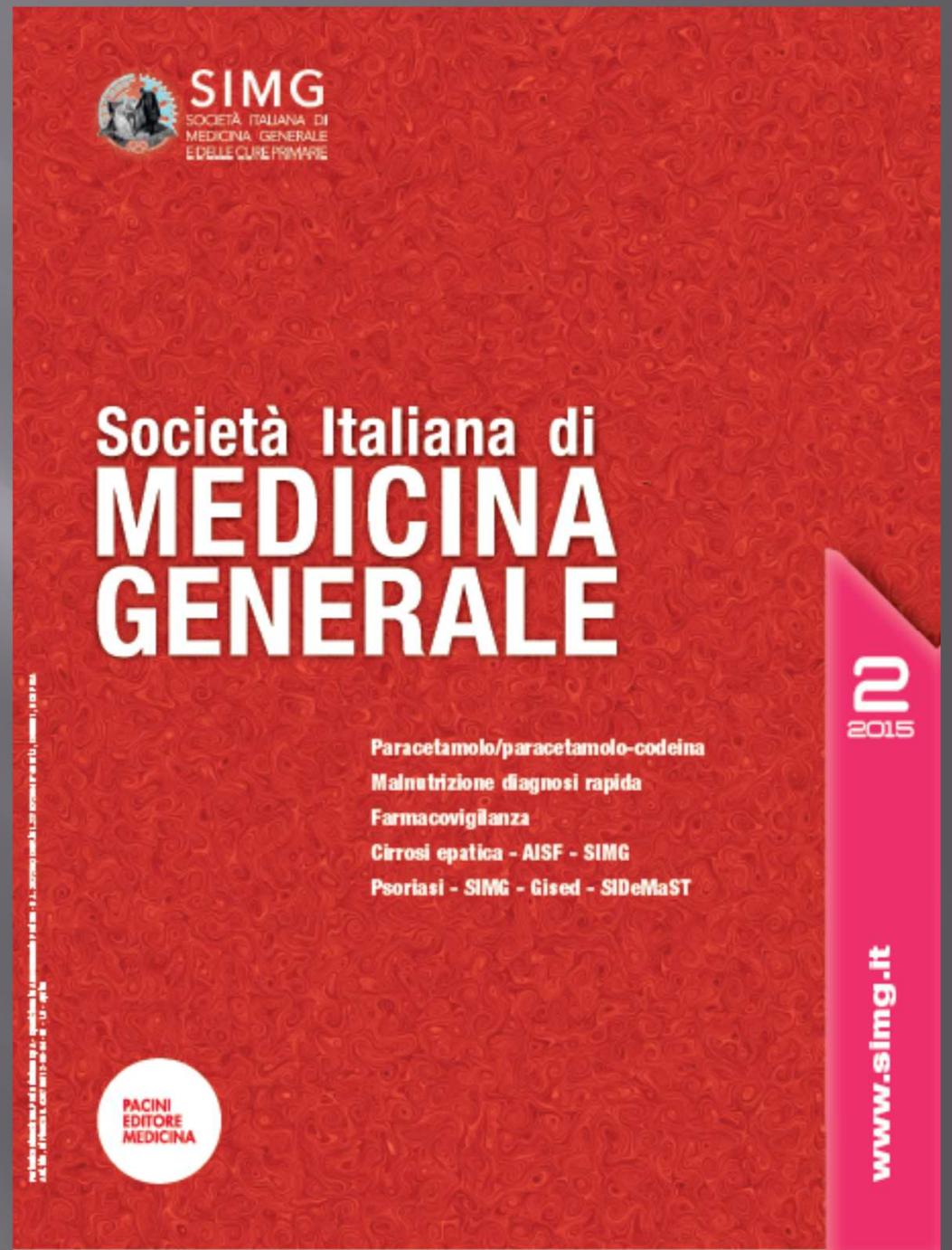
Le interazioni farmacologiche e la
farmacologia di genere

marco ferri - mmg
S.I.M.G - Sez. VERCELLI

Aula Magna Ospedale S. Andrea di Vercelli - 13.06.2015

Aula Conferenze Ospedale di Borgosesia - 17.10.2015

Fresco di stampa



... tema caldo per la MMG e la SIMG

Società Italiana di **MEDICINA GENERALE**

Paracetamolo/paracetamolo-codeina

Malnutrizione diagnosi rapida

Farmacovigilanza

Cirrosi epatica - AISF - SIMG

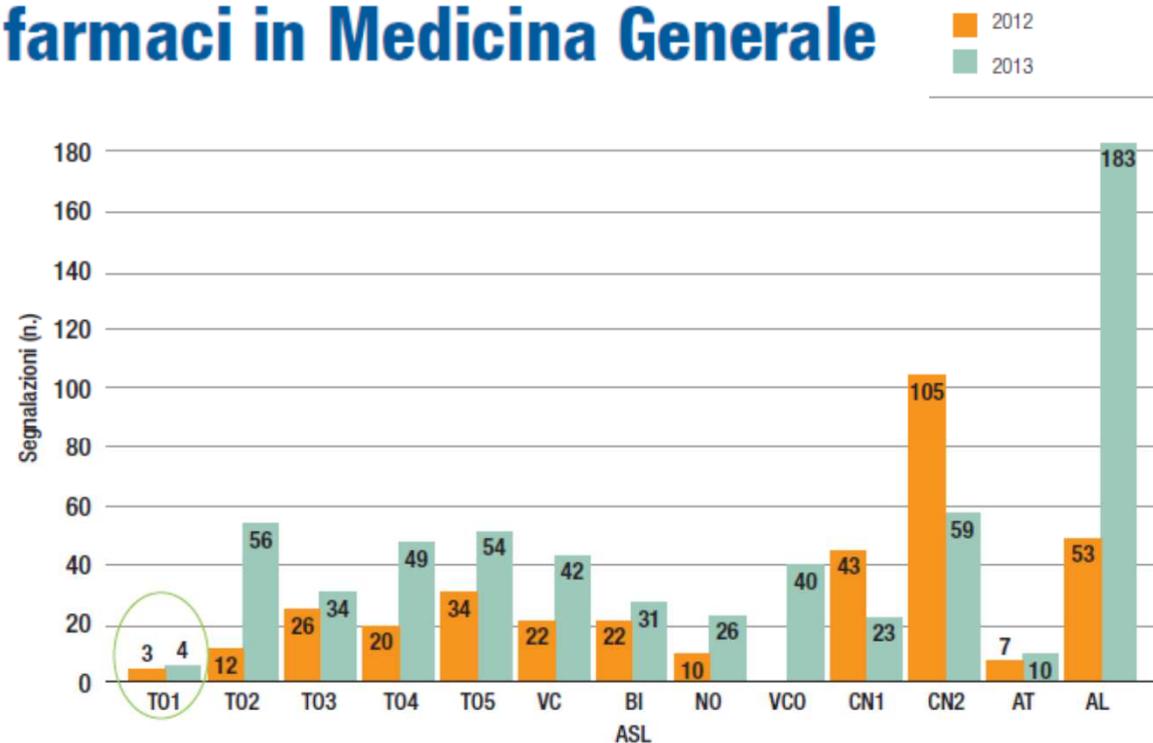
Psoriasi - SIMG - Gised - SIDeMaST

2
2015

Ludovico Davide Bisetto, Rossana Manzi*, Valeria Vinciguerra*, Carla Rolle**

Medico ex Formazione Specifica Medicina Generale, SIMG Torino; * Specializzando Farmacista Ospedaliera, Università di Torino; ** Direttore ff SC Assistenza Farmaceutica Territoriale ASL TO1

Farmacovigilanza: la “sotto-segnalazione” delle reazioni avverse ai farmaci in Medicina Generale

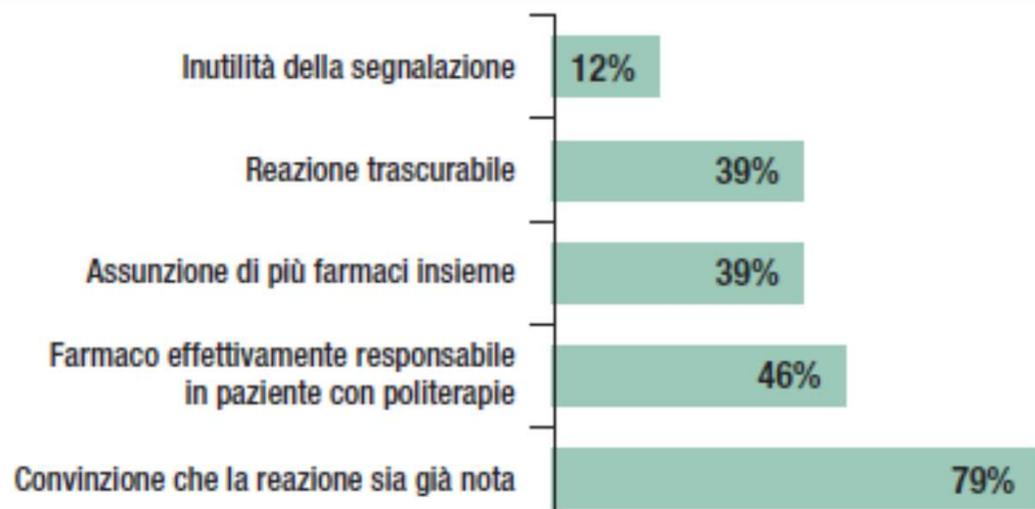


Nel 2012 e nel 2013 ☹

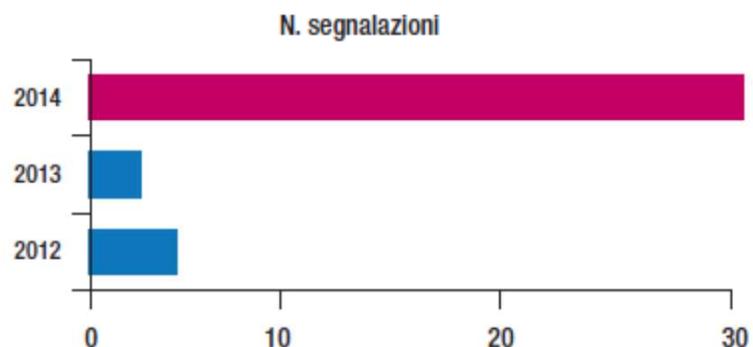
Fonte	Totale 2012	% sul totale 2012	Totale 2013	% sul totale 2013
Medico ospedaliero	24	77%	50	69%
Farmacista	0	0%	0	0%
MMG	3	10%	2	3%
Specialista	2	6%	15	21%
Infermiere	0	0%	0	0%
Pediatra di libera scelta	0	0%	2	3%
Altro	0	0%	0	0%
Azienda farmaceutica	2	6%	2	3%
Paziente	0	0%	1	1%
Dentista	0	0%	0	0%
Totale	31	100%	72	100%

Principali cause di non segnalazione.

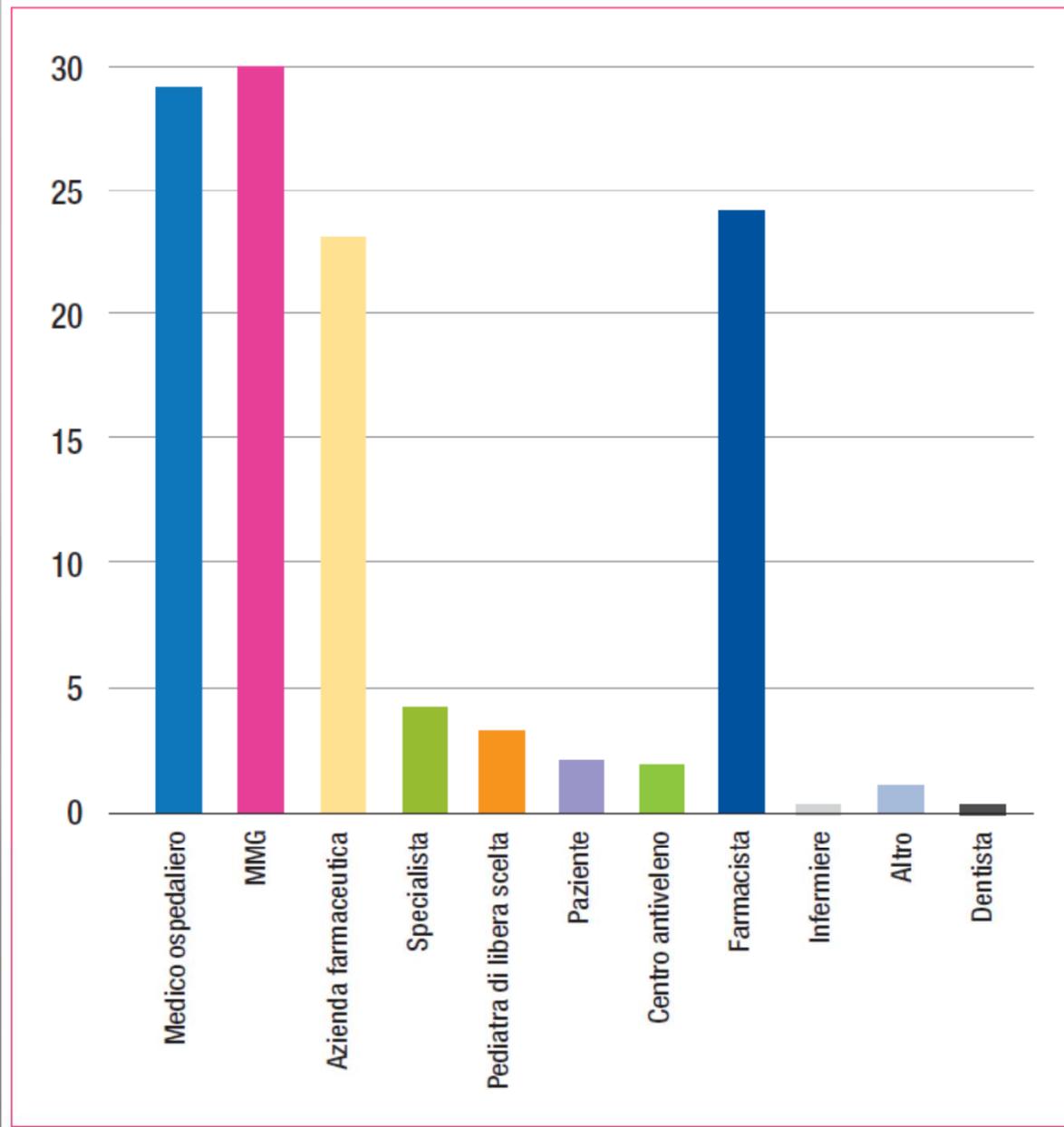
Gravità ADR	Gravità ADR
Non gravi	26
Non definita	2
Decesso	1
Altra condizione clinicamente rilevante	1
Totale	30



Incremento delle segnalazioni dopo il progetto.



Tipologia dei segnalatori nel 2014.



... ma nel 2014 !!!



- Uno studio ha evidenziato che 263 medici, specialisti in diversi campi, riconoscevano solo il 53 % delle interazioni moderate e gravi tra farmaci, e solo il 54% di quelle potenzialmente fatali.

Glassman P, Simon B, Belperio P, et al: Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts.

Medical Care. 2002; 40:1161–1171.

Da GC Monti – SIMG PAVIA

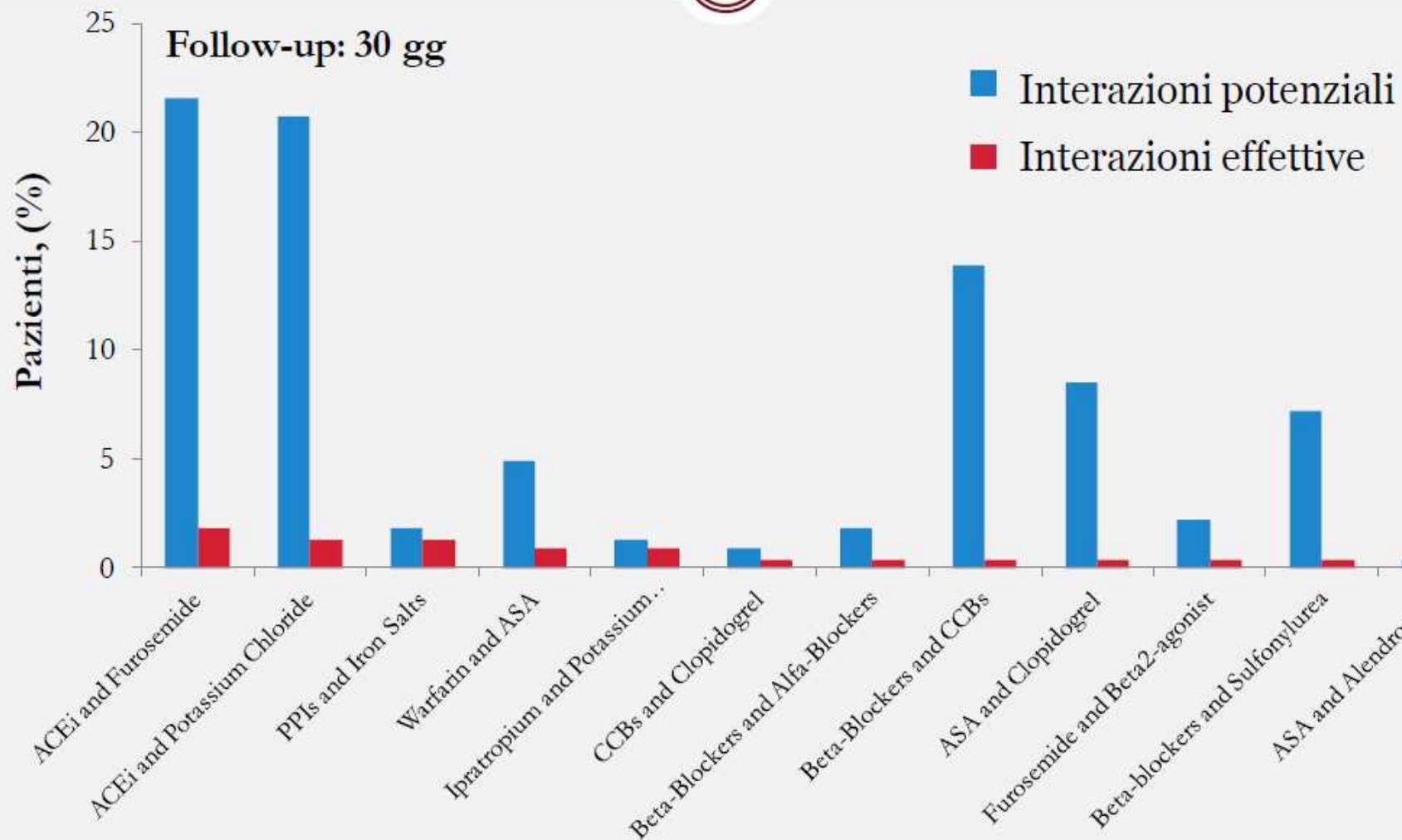
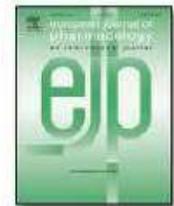
Perché?

- ▣ *Il numero crescente di nuovi principi attivi ed il conseguente maggior ricorso a regimi terapeutici con associazioni farmacologiche, nonché la diffusissima pratica dell'automedicazione aumentano la possibilità di eventi di varia gravità correlabili alla interazione tra i meccanismi d'azione dei diversi farmaci*
- ▣ *le modalità con cui le interazioni tra farmaci vengono normalmente studiate, solo raramente corrispondono alle condizioni reali in cui, una volta commercializzato, il farmaco verrà utilizzato, in particolare nel caso di pazienti anziani politrattati*

...

- ▣ *inoltre l'età media della popolazione italiana risulta superiore a quella Europea e l'assistenza farmaceutica per le patologie croniche rilevanti assorbe per il 40% della popolazione stessa più del 70% delle risorse economiche*
- ▣ *Etc, etc, etc,.....,.....,.....,*
- ▣ *... o perché siamo «mentalmente» pigri ?*

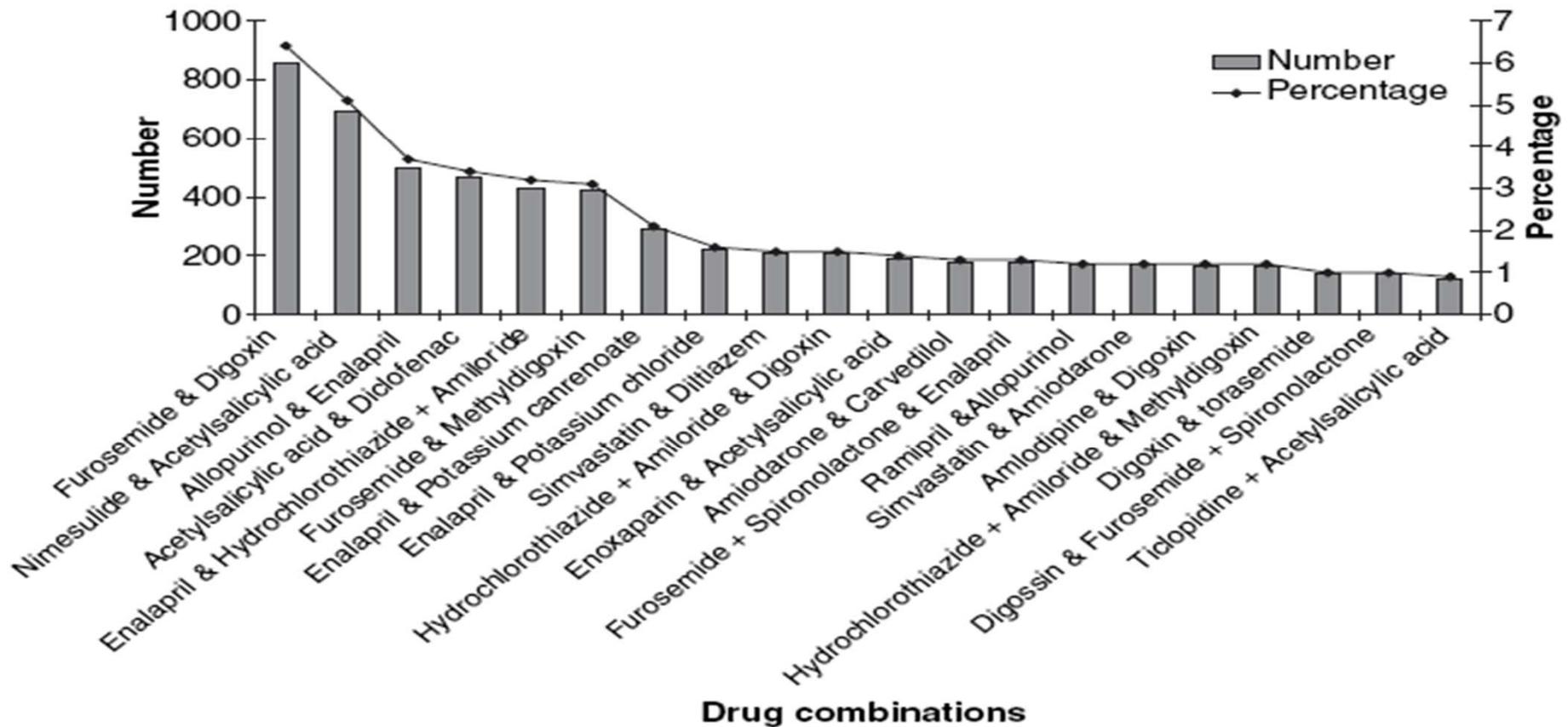
Actual drug–drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study



ORIGINAL ARTICLE

Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database

A. Nobili* MD, L. Pasina* Pharmacist D, M. Tettamanti† MSc, U. Lucca† MSc, E. Riva† MD PhD, I. Marzona‡ Pharmacist D, L. Monesi‡ Pharmacist D, R. Cucchiani§ MSc, A. Bortolotti¶ MSc, I. Fortino¶ MD, L. Merlino¶ Pharmacist D, G. Walter Locatelli** MD and G. Giuliani** MD



We analyzed 622 283 patients receiving ACE inhibitors for a total of 1 222 093 patient-years of therapy. The median (IQR) age was 73.2 (68.3-79.2) years and 56% were women. Overall, 523 of these patients were subsequently admitted to

sparing diuretic in the week before hospital admission (OR, 27.2; 95% CI, 18.6-39.9) (TABLE 3). As expected, we found no association between hospital admission for hyperkalemia and use of indapamide among patients receiving ACE

Table 4. Association Between Hospital Admission for Digoxin Toxicity and Use of Clarithromycin in Patients Receiving Digoxin

	No. (%) Exposed		Univariate Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio* (95% CI)
	Cases (n = 1051)	Controls (n = 51 898)		
Hospitalization Within 1 Week of Exposure to Second Drug				
Clarithromycin	27 (2.6)	101 (0.2)	13.6 (8.8-20.8)	11.7 (7.5-18.2)
Cefuroxime†	3 (0.3)	68 (0.1)	2.0 (0.6-6.4)	1.3 (0.4-4.1)
Hospitalization Within 2 Weeks of Exposure to Second Drug				
Clarithromycin	42 (4.0)	195 (0.4)	11.1 (7.0-15.8)	9.2 (6.3-13.1)

Digoxin

L'associazione DIGOSSINA + Claritromicina Aumenta di 11 volte il rischio di ospedalizzazione per tossicità da digossina

	No. (%) Exposed		Univariate Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)
	Cases (n = 523)	Controls (n = 25 807)		
Hospitalization Within 1 Week of Exposure to Second Drug				
K ⁺ -sparing diuretics	43 (8.2)	87 (0.3)	27.2 (18.6-39.9)	20.3 (13.4-30.7)
Indapamide‡	3 (0.6)	117 (0.4)	1.3 (0.4-4.0)	2.6 (0.8-8.5)
Hospitalization Within 2 Weeks of Exposure to Second Drug				
K ⁺ -sparing diuretics	77 (14.7)	145 (0.6)	31.1 (23.1-42.0)	24.0 (17.4-33.1)
Indapamide‡	5 (1.0)	225 (0.9)	1.1 (0.5-2.7)	1.7 (0.6-4.5)
Hospitalization Within 3 Weeks of Exposure to Second Drug				

ACE-I

L'associazione ACE-I + Diuretico risparmiatore di K⁺ Aumenta di 20 volte il rischio di ospedalizzazione per iperpotassemia

Cosa sarebbe importante conoscere

- **I pazienti a rischio**
- **Le classi di farmaci più a rischio**
- **Effetti delle interazioni**
- **Dose e tempo di comparsa**
- **Rilevanza clinica**
- **Come gestire le situazioni/pazienti a rischio**
- **Cosa monitorare** (parametri clinici e di laboratorio)

Possibili risposte

- Conoscere a memoria tutte le interazioni
- Ricorrere alla scheda tecnica del farmaco, manuali/database
- Consultare il collega “più esperto”
- Fare riferimento a quanto successo con altri pazienti
- Usare il minor numero possibile di farmaci

In molti casi non esiste una “risposta”

Consigli pratici nell'approccio al paziente



1. Conoscere tutti i farmaci ed altri prodotti assunti
2. Valutare l'opportunità di interventi non farmacologici
3. Controllare le possibili interazioni su scheda tecnica
4. Valutare aggiustamento del dosaggio e degli intervalli di somministrazione
5. Effettuare stretto monitoraggio
6. Rivalutare sistematicamente la necessità di trattamenti farmacologici cronici
7. Favorire l'implementazione di sistemi informatici di prescrizione e di segnalazione di interazioni farmacologiche
8. Instaurare un rapporto di collaborazione con i farmacisti ed essere aggiornati sulle fonti

Banche dati sulle interazioni

A pagamento

Drug-Reax (Micromedex)	USA	https://www.thomsonhc.com
British National Formulary	UK	http://www.bnf.org/bnf/
Vidal	F	http://www.vidal.fr/
SFINX	Fin/Se	http://www.medbase.fi
FASS	Se	http://www.fass.se

Gratuite

Guida all'uso dei farmaci	I	http://www.guidausofarmaci.it/
Medscape D-I checker	USA	http://www.medscape.com/druginfo
Drugs.com D-I checker	USA	http://www.drugs.com/drug_interactions.html
DrugDigest	USA	http://www.drugdigest.org/wps/portal/ddigest
P4 HealthCare Oncology	USA	http://www.p4healthcare.com/go/Oncology/p4programs
HealthAtoZ	USA	http://www.healthatoz.com/healthatoz/Atoz/drugdb/drugSearch.jsp
University of Maryland	USA	http://www.umm.edu/medref/index.htm

Fattori di RISCHIO legati al paziente

- ▣ Politerapia o esposizione a prescrizioni inappropriate
- ▣ Numero di medici che prescrivono farmaci al paziente
- ▣ Automedicazione (farmaci da banco), fitoterapici, integratori alimentari,
- ▣ Alimenti (latte, succo di pompelmo, alcool)
- ▣ Cambiamenti farmacocinetici e farmacodinamici correlati all'invecchiamento
- ▣ Presentazione atipica di malattie o disturbi (stato confusionale, cadute, incontinenza urinaria, deterioramento cognitivo, disabilità)
- ▣ Malattie croniche o instabili (diabete, aritmie, epilessia, malattie autoimmuni, tumori, BPCO)
- ▣ Insufficienze d'organo (rene, fegato, cuore)
- ▣ Variabilità genetica (polimorfismo)

Giovane ragazza di 19 anni sana

24-06-96 Età 18,11 < 0 esenzioni > RT96H64L7500 - 45P01087262 [MRC FRR]

Paziente Medico Schede Cambia Stampa Test Linee guida Viste Scambio dati ACN Extended Altro ?

Principali Aperti Chiusi (6) Tutti

Nuovo problema

Diario

Procedure di prevenzione

- 14 TACHICARDIA
- 13 NEVI MULTIPLI
- 08 DERMATITE ATOPICA
- 05 MALOCCCLUSIONE
- 14 ASTENIA SFORZO CORRELATA di ndd
- 11 FARINGITE ACUTA
- 09 TOSSE
- 08 FARINGITE ricorrente
- 07 FEBBRE

Descrizioni

11.01.09 ↕ tosse da 10 gg

- ↕ EO polmonare: negativo, emissione di catarro -muco purulento senza febbre
- ↕ sospetta rinofaringo-tracheite
- ↕ antibiotici



Terapie

Richieste Vaccini consigli mBds

Farmaci

	n°	Posologia	E	T
22.09.14 <input type="checkbox"/> ♦ ZIMOX*12CPR 1G	1		CD	A
<input type="checkbox"/> ♦ AUGMENTIN*BB SOSP FL 140ML C/C	2	UNA OGNI DO	CD	A
20.04.12 <input type="checkbox"/> ♦ SUPRAX*5CPR DISP 400MG	1		CD	A
08.04.11 <input type="checkbox"/> oraseptic collutorio			NM	
<input type="checkbox"/> DELTACORTENE*10CPR 25MG	2	sec schema	CD	A
<input type="checkbox"/> CPR RIV 875MG+125MG	2		CD	A
<input type="checkbox"/> CPR EFF 1MG	2	UNA DOPO CC	CD	A
<input type="checkbox"/> DISP 400MG	2	UNA AL DI	CD	A
<input type="checkbox"/> GRAT 100ML 250MG/	2		CD	A
<input type="checkbox"/> 20CPR 1G	1	UNA AL DI	NM	
<input type="checkbox"/> AT SOSP 36MG/ML	2	1 dose tacca 3	CD	A
<input type="checkbox"/> PR EFF 600MG	1	UNA AL DI	NM	C
<input type="checkbox"/> L*SPRAY NAS 10ML	1		NM	C
<input type="checkbox"/> T FL 30ML 6%	1		NX	C

Controllo prescrizioni

Non rilevate interazioni!

OK

Accertamenti

Pressione Certificati Esenz.

Accertamenti

	Risultato	N	E	Tipo	S
06.04.15 <input type="checkbox"/> ATTIVITA' FISICA	Leggera			STI	N
<input type="checkbox"/> CIRCONFERENZA VITA	71			EO	N
<input type="checkbox"/> ALCOOL	0			STI	N
<input type="checkbox"/> FUMO	N			STI	N
08.10.14 <input type="checkbox"/> ♦ TEST SFORZO CARDIOVASCOL. CICLOERGOMETRO	<allegati			C	A
22.09.14 <input type="checkbox"/> ♦ LDL COLESTEROLO	118			L	A
<input type="checkbox"/> ♦ ALT <GPT> <ALANINA AMINOTRANSFERASI> <S>				L	A
<input type="checkbox"/> ♦ HDL COLESTEROLO	37			L	A
<input type="checkbox"/> ♦ TRIGLICERIDI	179			L	A
<input type="checkbox"/> ♦ COLESTEROLO TOTALE	191			L	A
<input type="checkbox"/> ♦ TSH REFLEX <TSHR>	0.59			L	A
<input type="checkbox"/> ♦ URINE esame completo	->			L	A
<input type="checkbox"/> ♦ FERRO <SIDEREMIA>	63			L	A

(zoom) Problema associato: [TOSSE](#) (Ultima modifica: Marco Ferri)

tosse da 10 gg

17:34

Giovane Donna di 39 anni

Interazioni presenti:

ZIMOX*12CPR 1G
AMOXICILLINA TRIIDRATO

MILVANE*21CPR RIV
ETINILESTRADILOLO/GESTODENE

RIDOTTA EFFICACIA DEL CONTRACCETTIVO

[Ignora interazione](#)

AVVERTENZA: Le interazioni segnalate, utilizzando l'archivio di FARMADATI, non hanno lo scopo di sostituire il medico, MA DI AIUTARLO NELLA SUA DIFFICILE ATTIVITA' PRESCRITTIVA GIORNALIERA. Consigliamo pertanto agli utilizzatori di integrare queste informazioni con le loro conoscenze, con la letteratura specifica di riferimento e, soprattutto, con le indicazioni contenute nelle schede ministeriali dei farmaci.

12.06.2015

12.06.2015 1/1

Interazioni ignorate

[Import](#)

[Interrompi stampa ricetta](#)

[Stampa](#)

Scadenze

n°	Posologia	E	T
NM			
1	UNA OGNI OT	CD	A
1	UNA AL DI	CD	A
2		CD	A
6		CM	A
2		B CD	A
1		NX	C

[Intolleranze](#) [Allegati](#)

Risultato [N](#) [E](#) Tipo [S](#)

[\(zoom\) Contatto per: Consultazione schede](#)
[Timeline Accertamenti Terapie](#)
Esenzioni attive: Nessuna
[Registri](#): Nessuno [Autorizzazioni](#): Nessuna



«Giovane» uomo di 69 anni

Paziente Medico Schede Cambia Stampa Tes

Principali Aperti Chiusi (5)

Nuovo problema

Diario

Procedure di prevenzione

- 09 ICTUS CEREBRALE
- 07 ASMA CARDIACO
- 07 CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA
- 07 DIABETE MELLITO
- 05 IPERTENSIONE ARTERIOSA
- 12 GLAUCOMA
- 08 LOMBOSCIATALGIA SX
- 14 SOSPETTO: RINITE ALLERGICA
- 14 COXALGIA BILATERALE

Descrizioni (+)

12.06.15 ✓

Interazioni presenti:

ELIQUIS*60CPR RIV 5MG APIXABAN	CORDARONE*20CPR 200MG AMIODARONE CLORIDRATO	Ignora interazione
LA DOSE DI APIXABAN DOVREBBE ESSERE RIDOTTA A 2, 5 MG DUE VOLTE/DIE IN CASO DI CO-SOMMINISTRAZIONE CON INIBITORI DELLA GLICOPROTEINA P E DEL CYP3A4		
CORDARONE*20CPR 200MG AMIODARONE CLORIDRATO	CARDICOR*28CPR RIV 2,5MG BISOPROLOLO EMIFUMARATO	Ignora interazione
DISTURBI DI AUTOMATISMO (BRADICARDIA ECCESSIVA) E DI CONDUZIONE		
CORDARONE*20CPR 200MG AMIODARONE CLORIDRATO	TOTALIP*30CPR RIV 10MG ATORVASTATINA CALCIO TRIIDRATO	Ignora interazione
AUMENTO DELLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI ATORVASTATINA, RISCHIO DI RABDOMIOLISI E MIOPATIA		
FUROSEMIDE DOC*30CPR 25MG FUROSEMIDE	TRIADEC*28CPR DIV 2,5MG RAMIPRIL	Ignora interazione
RISCHIO DI RIDUZIONE DEL VOLUME EMATICO E IPOTENSIONE		
TRIADEC*28CPR DIV 2,5MG RAMIPRIL	ALLURIT*40CPR 150MG ALLOPURINOLO	Ignora interazione
AUMENTO DEL RISCHIO DI REAZIONI EMATOLOGICHE		
TOTALIP*30CPR RIV 10MG ATORVASTATINA CALCIO TRIIDRATO	DEURSIL*20CPS 450MG RP ACIDO URSODESOSSICOLICO	Ignora interazione
EVITARE L'ASSOCIAZIONE DI ACIDO URSODESOSSICOLICO CON FARMACI CHE AUMENTANO LA LITIASI BILIARE, CONTRASTANDO QUINDI L'EFFETTO DISSOLUTORIO DELL'ACIDO URSODESOSSICOLICO SUI		

12.06.2015 2/3

Interazioni ignorate

Import

Stampa

Chiudi

TRIGLICERIDI

CLORO

ADO Eventi cardiovascolari progressivi.

(Zoom) Problema associato: **DIABETE MELLITO** (Ultima modifica: Sabrina Monguzzi)

NRE: 010A24031838445-FRRMRC58T20L750C

EMOCROMO+FORMULA 10 dal 2009

ESENZIONE: Esenzione reddito ed eta' B E01

Richiesta: 12/01/2015, Rilevazione: 12/01/2015 fuori norma (*)

- wbc leucociti 8,94
- rbc eritrociti 4.12 (*)
- hgb emoglobina 12.8 (*)

Scadenze

n°	Posologia	E	T	NM
2		B	CD	A
1		B	CD	A
2	UNA OGNI DO	B	CD	A
2	1 AL MATTINO	B	CD	A
2	1+1 cp	B	CD	A
2	UNAAL DI	B	CD	A
2	1 POMERIGGI	B	CD	A
2	UNAAL DI	B	CD	A
2	UNAAL DI	B	CD	A
2		B	CD	A
1		B	CD	A
2		B	CD	A
2	1+1 cp	B	CD	A

Intolleranze Allegati

Risultato	N	E	Tipo	S
<allegat		B	C	A
<allegat		B	L	A
35,12		L	N	
43,43		L	N	
92		B	L	A
fuori non	●	B	L	A
145		B	L	A
38	●	B	L	A
176		B	L	A
105		B	L	A

Start

17:41



«giovane anzianotta» di 89 anni

Interazioni presenti: v

MINITRAN*15CER TRANSD 10MG/24H NITROGLICERINA	CARDICOR*28CPR RIV 1,25MG BISOPROLOLO EMIFUMARATO	Ignora interazione
POSSIBILE POTENZIAMENTO DELL'EFFETTO IPOTENSIVO		
MINITRAN*15CER TRANSD 10MG/24H NITROGLICERINA	LIBRADIN*28CPS 10MG RM BARNIDIPINA CLORIDRATO	Ignora interazione
POSSIBILE POTENZIAMENTO DELL'EFFETTO IPOTENSIVO		
MINITRAN*15CER TRANSD 10MG/24H NITROGLICERINA	CARDIRENE*OS POLV 30BUST 160MG LISINA ACETILSALICILATO	Ignora interazione
POSSIBILI IPOTENSIONE E CEFALEA		
CARDICOR*28CPR RIV 1,25MG BISOPROLOLO EMIFUMARATO	LIBRADIN*28CPS 10MG RM BARNIDIPINA CLORIDRATO	Ignora interazione
INSUFFICIENZA CARDIACA PER ADDIZIONE DI EFFETTI NEGATIVI SU CONTRATTILITA' E BLOCCO DEI RIFLESSI COMPENSATORI, DISTURBATA CONDUZIONE AV E BRADICARDIA SINUSALE		
CARDICOR*28CPR RIV 1,25MG BISOPROLOLO EMIFUMARATO	MICARDIS*28CPR 80MG TELMISARTAN	Ignora interazione
NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA CARDIACA L'ASSOCIAZIONE DI ACE INIBITORE, BETA BLOCCANTE, E SARTANO SEMBRA AUMENTARE IL RISCHIO DI EVENTI AVVERSI		
CARDICOR*28CPR RIV 1,25MG BISOPROLOLO EMIFUMARATO	GLICONORM*36CPR DIV 5MG+500MG METFORMINA CLORIDRATO/GLIBENCLAMIDE	Ignora interazione
L'AZIONE IPOGLICEMIZZANTE DELLE SULFANILUREE PUO' ESSERE AUMENTATA DALL'IMPIEGO		

12.06.2015 1/3

Interazioni ignorate Import Stampa Chiudi

♦ ALT <GPT> <ALANINA AMINOTRANSFERASI> <S>
 ♦ COLESTEROLO TOTALE

22.06.12 edema alla caviglia sx, non iperemico, segno della fovea presente.

(zoom) Nessun problema associato (Ultima modifica: Marco Ferri)
 edema alla caviglia sx, non iperemico, lievemente dolente alla palpazione, segno della fovea presente.

Scadenze

n°	Posologia	E	T
4	UNA PRIMA DI	R	CD A
2	UNA AL DI	R	CD A
4	UNA AL DI	R	CD A
2	UNA AL DI	R	CD A
2	UNA AL DI	R	CD A
3	UNA AL DI	R	CD A
3	UNA OGNI DO	R	CD A
2	20 GOCCE LA	R	CD A
4	UNA PRIMA DI	R	CD A
3	UNA OGNI DO	R	CD A
4	UNA PRIMA DI	R	CD A
2	UNA AL DI	R	CD A
4	UNA AL DI	R	CD A
2	UNA AL DI	R	CD A

Intolleranze Allegati

Risultato	N	E	Tipo	S
Si			AN	N
35,85	●		L	N
Assente			STI	N
		R	DI	A
161			L	N
NRNL			O	A
<allegati>			R	O A
27	●		R	L A
1,31	●		R	L A
79			R	L A
157	●		R	L A
12			R	L A
231	●		R	L A

Start Interazioni farmacologiche 17:49



«giovane anzianotta» di 89 anni

interazioni presenti: v

Paziente Medico Schede Cambia Stampa Tes

Principali Aperti Chiusi (1)

Nuovo problema

Diario

Procedure di prevenzione

- 05 CARDIOPATIA IPERTENSIVA
- 05 ARTERITE O ENDOARTERITE CORONARIE
- 05 DIABETE MELLITO
- 03 VASCULOPATIE CEREBRALI MULTI FOCALI
- 12 GONARTROSI SX
- 11 REFLUSSO GASTROESOFAGEO
- 11 DEPRESSIONE
- 05 ARTROSI GINOCCHIO bilaterale
- 07 ANSIA

Descrizioni

22.06.12 edema alla caviglia sx, non iperemico, segno della fovea presente.

CARDICOR*28CPR RIV 1,25MG **CARDIRENE*OS POLV 30BUST 160MG**

BISOPROLOLO EMIFUMARATO ⇔ LISINA ACETILSALICILATO

RIDUZIONE DELL'EFFETTO ANTIPERTENSIVO PER INIBIZIONE DELLE PROSTAGLANDINE VASODILATATRICI

MICARDIS*28CPR 80MG **CARDIRENE*OS POLV 30BUST 160MG**

TELMISARTAN ⇔ LISINA ACETILSALICILATO

DIMINUZIONE DELL'EFFETTO ANTIPERTENSIVO. RISCHIO DI NEFROSIS SPECIE IN PAZIENTI CON FUNZIONALITA' RENALE COMPROMESSA, MONITORARE LA FUNZIONE RENALE. EVITARE LA COSOMMINISTRAZIONE NEGLI ANZIANI

RANITIDINA MG*20CPR RIV 150MG **GLICONORM*36CPR DIV 5MG+500MG**

RANITIDINA CLORIDRATO ⇔ METFORMINA CLORIDRATO/GLIBENCLAMIDE

POSSIBILE IPOGLICEMIA CAUSATA DALLA INIBIZIONE DEL METABOLISMO DELL'ANTIDIABETICO, PERTANTO SI SCONSIGLIA L'USO CONCOMITANTE DI FARMACI ANTI-H2 CON ANTIDIABETICI ORALI

AVVERTENZA: Le interazioni segnalate, utilizzando l'archivio di FARMADATI, non hanno lo scopo di sostituire il medico, MA DI AIUTARLO NELLA SUA DIFFICILE ATTIVITA' PRESCRITTIVA GIORNALIERA. Consigliamo pertanto agli utilizzatori di integrare queste informazioni con le loro conoscenze, con la letteratura specifica di riferimento e, soprattutto, con le indicazioni contenute nelle schede ministeriali dei farmaci.

12.06.2015 3/3

Interazioni ignorate

♦ ALT <GPT> <ALANINA AMINOTRANSFERASI> <S>

♦ COLESTEROLO TOTALE

Scadenze

n°	Posologia	E	T
4	UNA PRIMA DI	R	CD A
2	UNA AL DI	R	CD A
4	UNA AL DI	R	CD A
2	UNA AL DI	R	CD A
2	UNA AL DI	R	CD A
2	UNA AL DI	R	CD A
3	UNA OGNI DO	R	CD A
2	20 GOCCE LA	R	CD A
4	UNA PRIMA DI	R	CD A
3	UNA OGNI DO	R	CD A
4	UNA PRIMA DI	R	CD A
2	UNA AL DI	R	CD A
4	UNA AL DI	R	CD A
2	UNA AL DI	R	CD A

Intolleranze

Risultato	OK	N	E	Tipo	S
Si				AN	N
35,85	●			L	N
Assente				STI	N
				R	DI A
161				L	N
NRNL				O	A
<allegati>				R	O A
27	●			R	L A
1,31	●			R	L A
79				R	L A
157	●			R	L A
12				R	L A
231	●			R	L A

(zoom) Nessun problema associato (Ultima modifica: Marco Ferri)

edema alla caviglia sx, non iperemico, lievemente dolente alla palpazione, segno della fovea presente.



Start interazioni farmacologiche 17:51

Fattori di RISCHIO legati al farmaco

- ▣ Stretto indice terapeutico o tossicità dose-risposta (digossina, warfarin, antiaritmici, teofillina, litio, ...)
- ▣ Farmaci che influenzano le funzioni vitali (antidiabetici, anticoagulanti, oppioidi, antiaritmici ...)
- ▣ Inibizione o induzione di enzimi metabolizzanti o di trasporto di membrane
- ▣ Combinazione di farmaci che provocano tossicità (nefrotossicità, disturbi elettrolitici, ipotensione, bradicardia, alterazione attività elettrica cuore ...)
- ▣ Combinazione di farmaci con effetto sedativo additivo con conseguenti cadute, stato di confusione, pneumopatie da aspirazione, apatia, incontinenza
- ▣ Combinazione di farmaci con effetto anticolinergico
- ▣ Combinazione di farmaci con effetto su malattie metaboliche (cortisonici, antidiabetici, alcuni triciclici...)
- ▣ Combinazione di farmaci con effetto sull'emopoiesi o sull'emostasi (NSAID, ASA, TAO, alcuni antibatterici...)
- ▣ NUOVI FARMACI

...anamnesi farmacologica:
sempre!

A Good Medication History: **AVOID** Mistakes

- **A**llergies?
- **V**itamins and herbs?
- **O**ld drugs and OTC?as well as current
- **I**nteractions?
- **D**ependence?
- **M**endel: family Hx of benefits or problems with any drugs?

e... nel dubbio segnalare, sempre!

Editorials

Anecdotes as evidence

We need guidelines for reporting anecdotes of suspected adverse dr

Reasons for publishing anecdotes

Reason	Examples (see also bmj.com)
To describe a newly recognised adverse reaction or interaction	Oculomucocutaneous syndrome and pra
To generate hypotheses	Teratogenicity of antihistamines ^{6,7}
To test hypotheses	The loading dose of digoxin in severe ren
To demonstrate diagnostic techniques	Serum KL-6 in diagnosing amiodarone-in damage ⁹
To elucidate mechanisms	Drug-induced torsade de pointes and QT prolongation ¹⁰
To elucidate or suggest methods of management	Treatment of verapamil self poisoning ¹¹
To remind or educate	The adverse effects of liquorice ¹³
To enable systematic review	Venous thromboembolism and mestrano

BMJ 2003;326:1346

<http://www.agenziafarmaco.it>

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR) <small>(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)</small>					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE SEGNALAZIONE
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <small>* se il segnalatore è un medico</small>				7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE	
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare i risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti				9. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE	
10. AZIONI INTRAPRESE: specificare					
<small>In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19</small>					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACI(S) SOSPETTO (il nome della sostanza medicinale)*					
A) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____					
B) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____					
C) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____					
15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____					
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione					
16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		A: SI / NO		B: SI / NO C: SI / NO	
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		A: SI / NO		B: SI / NO C: SI / NO	
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		A: SI / NO		B: SI / NO C: SI / NO	
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		A: SI / NO		B: SI / NO C: SI / NO	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO: A: B: C:					
21. FARMACO(S) CONCOMITANTE(S), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICIALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			26. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE		<input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME		
<input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO		<input type="checkbox"/> FARMACISTA	INDIRIZZO		
<input type="checkbox"/> SPECIALISTA		<input type="checkbox"/> ALTRO	TEL E FAX		E-MAIL
28. DATA DI COMPILAZIONE			27. FIRMA DEL SEGNALATORE		
28. CODICE A8L			28. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

PHARMASEARCH 2002: UN ANNO DI ATTIVITÀ

SAFFI ETTORE GIUSTINI, AURELIO SESSA,
GIUSEPPINA FAVA, FRANCESCO SALVO,
GIOVANNI POLIMERI, ACHILLE CAPUTI,
ANTONIETTA MARTELLI

**Farmaco
sorveglianza &
farmacoeconomia**

Influenza della politerapia nelle ADR.

N. FARMACI	PAZIENTI	%
2	127	35,3
3	97	26,9
4	54	15,0
5	40	11,1
6	14	3,9
7	13	3,6
8	7	1,9
9	1	0,3
> 10	7	1,9
Totale	360	100

POLITERAPIA E SEGNALAZIONI

Dei 564 pazienti che hanno manifestato una sospetta reazione avversa da farmaco, 360 (63,8%) erano in terapia con almeno un altro farmaco. La Tabella riporta il numero di farmaci dei pazienti in politerapia e numero di pazienti coinvolti. Una conferma dell'aumentata incidenza di ADR in soggetti in politerapia.

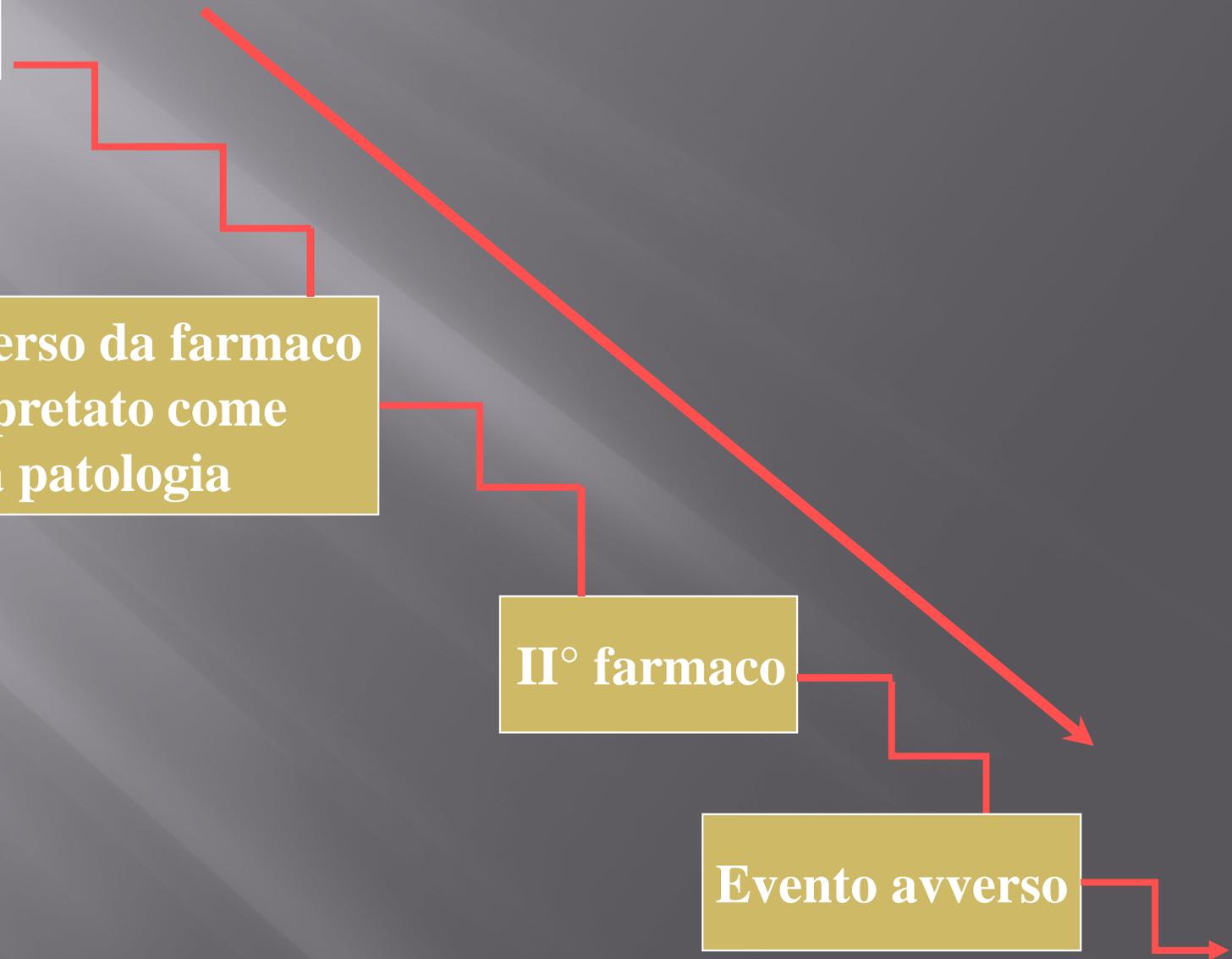
Prescrizione inappropriata: Prescrizione a Cascata

I° farmaco

Evento avverso da farmaco
misinterpretato come
nuova patologia

II° farmaco

Evento avverso



Prescrizione inappropriata: esempi di Prescrizione a Cascata



Prescrizione inappropriata di farmaci

Ogni qualvolta si valuta un paziente anziano che presenta un nuovo sintomo è necessario, prima di diagnosticare una nuova malattia, escludere un effetto del farmaco in corso di somministrazione

perchè :

*MOLTI DEI QUADRI CLINICI PIÙ FREQUENTI POSSONO ESSERE L'ESPRESSIONE DI UN **ADR***

Le interazioni farmacologiche : tra poco una delle patologie a più alto assorbimento di risorse



Prescrizione inappropriata di farmaci

L'impiego non corretto di farmaci nell'anziano può essere anche rappresentato dalla posologia a dosi incongrue (troppo alte, troppo basse o protratte per tempi lunghi)

Non è ancora disponibile una precisa valutazione delle dosi ideali

- ▣ Sulla base del peso corporeo?
- ▣ Sulla base della funzionalità renale?
- ▣ Sulla base della superficie corporea?

La terapia farmacologica va periodicamente rivalutata
insieme all'attualità delle indicazioni

L'uso dei farmaci nel paziente anziano al domicilio

Interazioni farmacologiche più frequenti



Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting

Jerry H. Gurwitz, MD

Terry S. Field, DSc

Leslie R. Harrold, MD, MPH

Jeffrey Rothschild, MD, MPH

Kristin Debellis, PharmD

Andrew C. Seger, RPh

Cynthia Cadoret

Leslie S. Fish, PharmD

Lawrence Carber, MD

Michael Kelleher, MD

David W. Bates, MD, MSc

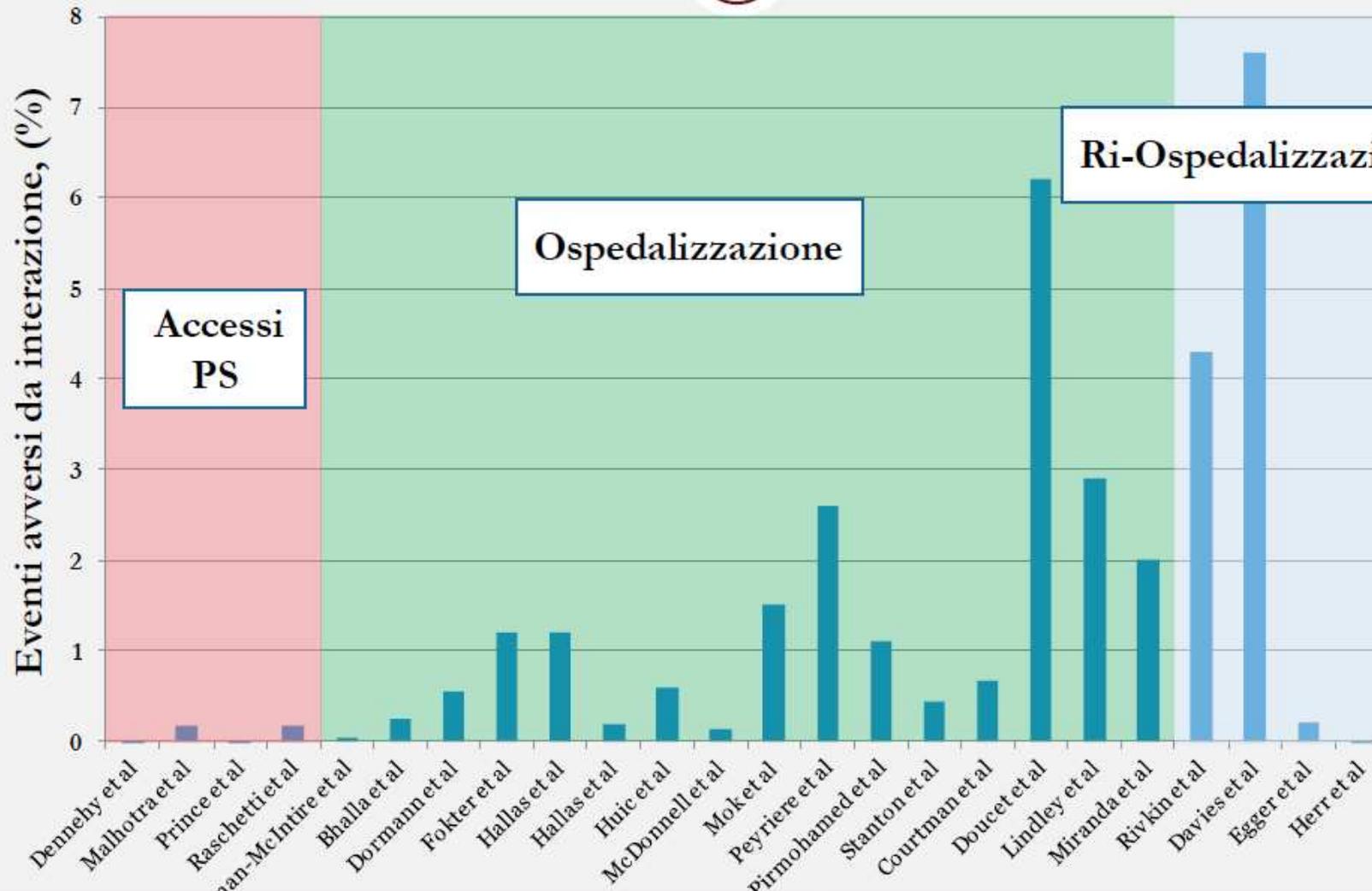
La prescrizione di un farmaco di cui sia ben nota e clinicamente importante l'interazione con un altro farmaco è risultata pari al 13.3 %

Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity



	Adj. OR (IC 95%) 1° settimana	Adj. OR (IC 95%) 3° settimana
Ipoglicemia		
Gliburide/Cotrimossazolo	6,6 (4,5-9,7)	4,9 (3,6-6,6)
Gliburide/Amoxicillina	1,5 (0,8-2,9)	1,2 (0,8-1,9)
Iperkaliemia		
ACEi/Diuretici Risp.-K	20,3 (13,4-30,7)	31,9 (23,9-42,6)
ACEi/Indapamide	2,6 (0,8-8,5)	1,2 (0,5-3,2)
Tossicità digitalica		
Digossina/Claritromicina	11,7 (7,5-18,3)	8,5 (6,2-11,6)
Digossina/Cefuroxime	1,3 (0,4-4,1)	0,9 (0,4-2,3)

Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review[†]



Magro L et al, 2011; Becker ML et al, 2007

RACCOMANDAZIONI PER LA FARMACOTERAPIA NELLA PERSONA ANZIANA

- ▣ Individuare un preciso obiettivo da raggiungere con il farmaco, darne informazione al paziente e programmare i controlli successivi
- ▣ Conoscere in modo completo tutti i problemi medici dell'anziano;
- ▣ Valutare attentamente le alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche che si verificano con l'invecchiamento;
- ▣ Conoscere tutti i farmaci che il paziente anziano assume, compresi i farmaci per automedicazione siano essi prodotti da banco, erboristici o omeopatici;
- ▣ Adattare la dose e l'incremento posologico alla farmacocinetica e al peso del paziente

RACCOMANDAZIONI PER LA FARMACOTERAPIA NELLA PERSONA ANZIANA

- ▣ Iniziare con la dose che si giudica come la minima efficace, ed incrementare il dosaggio secondo la risposta clinica
- ▣ Utilizzare uno schema posologico il più semplice possibile, riducendo al minimo le associazioni
- ▣ Monitorare gli eventi avversi, e considerare che nuovi sintomi possono dipendere anche dalla terapia farmacologica
- ▣ Rivalutare periodicamente, ad ogni controllo, la terapia in atto, verificando l'attinenza alle prescrizioni
- ▣ Considerare l'opportunità di sospendere un farmaco del quale non si abbia chiara l'indicazione, monitorando poi gli eventuali effetti da sospensione

ALOE



INTERAZIONI TRA FARMACI E PRODOTTI ERBORISTICI

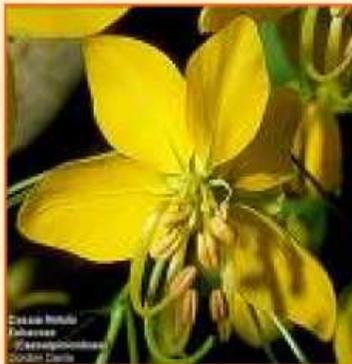
FRANGOLA



SENNA



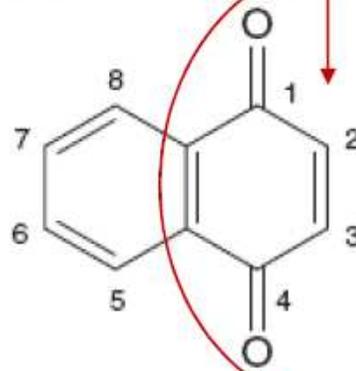
CASSIA FISTULA



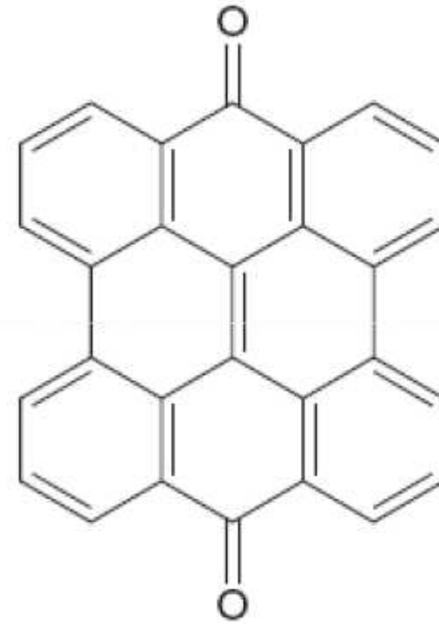
CASCARA



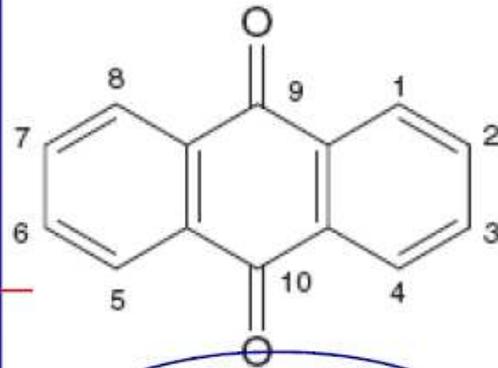
CHINONI



Naftochinone



Naftodiantrone



Antrachinone

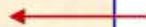
FRANGOLA

CASCARA

ALOE

RABARBARO

SENNA



DROGHE AD ANTRACHINONI

Derivati antrachinonici sono i costituenti attivi di numerose droghe dotate di attività purgante



- ✓ si trovano sotto forma di glicosidi, contenenti glucosio o ramnosio
- ✓ le droghe contenenti derivati antrachinonici vengono utilizzate **come purganti**
- ✓ l'effetto delle droghe antrachinoniche è in genere lento ad instaurarsi (8-10 ore più), perché il glicoside deve raggiungere l'intestino crasso, subire idrolisi ed essere quindi ridotto; i glicosidi sono quindi considerati dei pro-farmaci

➤ **EFFETTI COLLATERALI:** in caso di uso frequente e prolungato o di sovradosaggio è possibile un **incremento della perdita di acqua e Sali (in particolare sali di K)**. Inoltre si può verificare l'eliminazione di proteine (albuminuria) e sangue (ematuria) nelle urine, nonché un deposito di pigmenti nella mucosa intestinale (**melanosis coli**). Possono anche comparire danni ai nervi intestinali (plesso mienterico)

➤ **ATTENZIONE-** esiste una **interazione importante: L'AUMENTATA PERDITA DI K** (oltre a poter causare aritmie in soggetti cardiopatici) **PUO' POTENZIARE L'AZIONE DEI GLICOSIDI CARDIOATTIVI, es digitale e strofanto**

L'ipokaliemia indotta dagli antrachinoni può incrementare la tossicità, con rischio di torsioni di punta, di farmaci antiaritmici (chinidina, idrochinidina) e di beta bloccanti.

L'ipopotassiemia associata agli antrachinoni può essere aggravata dalla somministrazione concomitante di corticosteroidi, diuretici e liquirizia.

GINSENG

➤ **PARTE UTILIZZATA:** radice di *Panax ginseng*, medicina cinese. Radice incurvata con rugosità trasversale

➤ **PROVENIENZA:** Coreana (la più pregiata), Cinese, Giapponese e Americana

➤ **CONTIENE:**

- 2-3% GINSENOIDI (saponine triterpeniche)
- OLIO ESSENZIALE
- ZUCCHERI, AMIDI, SALI MINERALI, VITAMINE



Stimolante del SNC, tonico e ricostituente, migliora la memoria, az anabolizzante e "adattogena"

L'ASSUNZIONE CONTEMPORANEAMENTE DI INSULINA O DI IPOGLICEMIZZANTI ORALI CON IL GINSENG CAUSA IPOGLICEMIA, CONSIGLIATO MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA

➤ **PARTE UTILIZZATA:** rizoma, radici e stoloni di *Valeria officinalis*. Odore sgradevole

➤ **CONTIENE:**
-ACIDO VALERIANICO
(valerenico)



VALERIANA

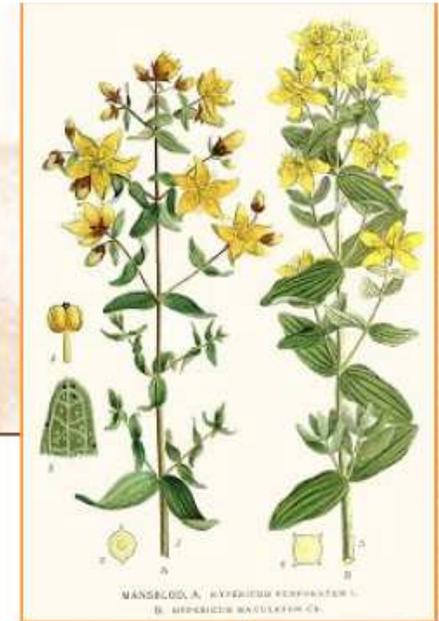
➤ **INDICAZIONI:** **blando sedativo**, legata all'inibizione del catabolismo del GABA, neurotrasmettitore inibitorio del SNC. **Azione miorilassante e spasmolitica**

➤ **uso cronico porta ad assuefazione.**

1. La somministrazione concomitante di valeriana e di **benzodiazepine** o **barbiturici** può determinare un incremento della depressione del SNC o la riduzione dell'efficacia di tali farmaci.
2. Gli estratti di valeriana infatti sono dotati di affinità per i recettori centrali e periferici delle benzodiazepine e dei barbiturici oltre che dei recettori GABA-A. In altri casi, la valeriana ha dimostrato di poter sostituirsi alle benzodiazepine spiazzandole dal loro legame recettoriale, ed in tal modo riducendone l'effetto
3. L'assunzione contemporanea di valeriana e analgesici **oppioidi** può aumentare il loro effetto sedativo. Tale effetto, osservato finora a livello sperimentale, potrebbe causare anche depressione respiratoria. Si sconsiglia pertanto tale associazione.
4. Associando valeriana ad **etanolo**, può verificarsi un rapido incremento della sedazione, di moderata entità. Un case report riporta un'interazione tra valeriana, ginkgo ed etanolo
5. In letteratura è riportato il caso di delirio in un paziente che assumeva contemporaneamente valeriana, iperico e loperamide



IPERICO (Hypericum perforatum)



Erba medicinale notissima e diffusissima, usata in moltissimi Paesi fin dall'antichità e sottoposta negli ultimi anni a numerosi studi sperimentali e clinici, che ne hanno confermato definitivamente alcune proprietà terapeutiche, soprattutto l'azione antidepressiva.

Largamente coltivata a scopo ornamentale nei giardini e lungo i bordi delle strade.

Moltissime le denominazioni popolari: Balsana, Balm-of warrior's wound, St.John's Wort, Hierba de San Juan, Pinillo de oro, Touch and Heal, Millepertuis, Lord God's wonder plant, ecc.

IPERICO

Parti della pianta: tutte le parti aeree, raccolte prima o durante la fioritura. L'olio di iperico è di un colore rosso brillante; molto fotolabile, perde rapidamente di attività.

Principi attivi:

- **antrachinoni: ipericina, pseudoipericina, isopericina (il contenuto in ipericine è 0,1-0,15%)**
- **floroglucinoli prenilati: iperforina, adiperforina (il contenuto in iperforina è 2-4,5%)**
- **flavonoidi: quercetina, kempferolo, luteolina, iperoside, isoquercitina, rutina, biapigenina, amentoflavone; catechine**
- **tannini**
- **oli volatili**
- **melatonina**

Iperforina e ipericina (pigmento rosso, causa fotosensibilizzazione) sono considerati i principali componenti attivi

IPERICO : studi in vitro e sull'animale

- **attività antidepressiva: inibisce il re-uptake di serotonina, dopamina, noradrenalina, GABA e glutammato**

Questi effetti sono dovuti soprattutto alla iperforina

Fa aumentare le concentrazioni di serotonina nella corteccia, e di dopamina e noradrenalina nel diencefalo

E' soltanto un debole inibitore delle MAO



IPERICO

INTERAZIONI	RILEVANZA CLINICA	POSSIBILI EFFETTI	MECCANISMO D'AZIONE	COMPORTEMENTO CLINICO
AMIODARONE	GRAVE	riduzione dei livelli di amiodarone	induzione della metabolizzazione dell'amiodarone	associazione da evitare
ANESTETICI GENERALI ALOGENATI	GRAVE	rischio di collasso ed eccessiva durata dell'anestesia	non noto	sospendere l'iperico almeno 5 giorni prima dell'intervento
ANESTETICI LOCALI	GRAVE	rischio di collasso ed eccessiva durata dell'anestesia	non chiarito	sospendere la somministrazione dell'iperico almeno 5 giorni prima di usare un anestetico locale
ANTIDEPRESSIVI SSRI	GRAVE	rischio di sindrome serotoninica (ipertensione, ipertermia, mioclonie, alterazioni dello stato di coscienza)	sommazione di effetti serotoninergici	evitare l'associazione tra iperico ed SSRI
ANTIDEPRESSIVI TRICILICI	moderata	aumentato rischio di sindrome serotoninergica	effetti serotoninergici additivi	evitare l'uso associato di iperico e antidepressivi triciclici
BENZODIAZEPINE	moderata	riduzione dell'efficacia delle benzodiazepine	induzione della metabolizzazione epatica delle benzodiazepine	aggiustare le dosi di benzodiazepine
CODEINA	moderata	sedazione eccessiva	non chiarito	monitorare il paziente; cautela
CONTRACCETTIVI ORMONALI	GRAVE	riduzione della efficacia contraccettiva	induzione della metabolizzazione degli estrogeni	evitare questa associazione, o usare un altro metodo di contraccezione

VERAPAMIL

INTERAZIONI	RILEVANZA CLINICA	POSSIBILI EFFETTI	MECCANISMO D'AZIONE	COMPORTAMENTO O CLINICO
LIQUIRIZIA	GRAVE	riduzione della efficacia dei Ca-antagonisti e di tutti gli antiipertensivi in generale	ipermineralcorticismo	evitare il consumo di liquirizia negli ipertesi

ABCIXIMAB

INTERAZIONI	RILEVANZA CLINICA	POSSIBILI EFFETTI	MECCANISMO D'AZIONE	COMPORTAMENTO CLINICO
ANTICOAGULANTI	GRAVE	rischio di emorragia	effetti additivi sulla coagulazione	evitare questa associazione
LIQUIRIZIA	moderata	rischio di emorragia	inibizione della trombina e della aggregazione piastrinica da parte della liquirizia	non consumare liquirizia
TICLOPIDINA	GRAVE	rischio di emorragia	effetti additivi sulla coagulazione	evitare questa associazione

FARMACI E CIBO

La presenza o meno di cibo condiziona la rapidità e l'entità dell'assorbimento gastrico-intestinale

- Il cibo rallenta lo svuotamento gastrico, il farmaco è più a contatto con acidi, viene degradato ed inattivato, ritarda l'assorbimento
- In generale la somministrazione di un farmaco per os lontana dai pasti comporta un assorbimento più rapido e completo.
- La somministrazione in vicinanza dei pasti può limitare i fenomeni irritativi alle mucose.
 - Per somministrazione prima dei pasti si intende: da 30 a 0 minuti prima del pasto
 - Per somministrazione dopo i pasti si intende: entro 30 minuti dopo il pasto
 - Per somministrazione lontano dai pasti si intende: 3-4 ore prima o dopo il pasto

EFFETTO DELLA CONTEMPORANEA ASSUNZIONE DI CIBO SULL'ASSORBIMENTO DI ALCUNI FARMACI SOMMINISTRATI PER VIA ORALE

Assorbimento ridotto

Assorbimento aumentato

Eutirox

Ampicillina

Amoxicillina

Rifampicina

Aspirina

Isoniazide

Levodopa

Griseofulvina

Carbamazepina

Propranololo

Metoprololo

Spironolattone

Idralazina



- Carne alla brace:
attiva il sistema microsomiale epatico causando un aumento del metabolismo della teofillina
- Dieta ricca di grassi:
facilita la dissoluzione e l'assorbimento della griseofulvina, antimicotico molto liposolubile, che non viene assorbito a digiuno
- Dieta ricca di fibre:
Riduce la biodisponibilità di digossina e levostatina
- L'assunzione di tiramina, sostanza che libera catecolamine e che è presente in vari cibi (birra, vino, formaggi stagionati) può causare gravi crisi ipertensive in soggetti che assumono contemporaneamente inibitori delle MAO
- Cavoli, cavoletti, rape e broccoli aumentano il metabolismo intestinale e/o epatico di alcuni farmaci mediante induzione enzimatica

- Tetracicline + alimenti (es. latte, formaggi)
le tetracicline (antibatterici) si legano al calcio contenuto nel latte (o formaggi) e questo impedisce il loro assorbimento.
- Farmaci che agiscono sul SNC + alcool
- Warfarin + succo di mirtillo
importanti variazioni della dieta (soprattutto se comprendono insalate e verdure) e del consumo di alcol possono anche modificare il controllo della terapia anticoagulante con warfarin
- Diversi farmaci + succo di pompelmo
il succo di pompelmo inibisce il sistema microsomiale epatico (CYP3A4) aumentando la biodisponibilità di terfenadina e delle statine (evitare l'assunzione)

Farmaci e succo di pompelmo



Clas

Ansia

Anti

Anti

Anti

Anti

Calci



rsi



resp.

ea

Q-T

TERFENADINA*Nota: il succo di pompelmo aumenta le concentrazioni plasmatiche di terfenadina (evitare l'assunzione)*

INTERAZIONI	RILEVANZA CLINICA	POSSIBILI EFFETTI	MECCANISMO D'AZIONE	COMPORAMENTO CLINICO
AMPRENAVIR e simili	GRAVE	cardiotossicità (allungamento dell'intervallo QT, torsioni di punta, arresto cardiaco)	inibizione della metabolizzazione dell'amprenavir	evitare questa associazione
ANESTETICI INALATORI ALOGENATI	FLUVOXAMINA			
ANTIARITMICI DI CLASSE I	FOSCARNET			
ANTIARITMICI DI CLASSE III	ISRADIPPINA			
ANTIBIOTICI MACROLIDICI	LIDOFLAZINA			
ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI	MIBEFRADIL			
ANTIPSICOTICI	NEFAZODONE			
ANTIMICOTICI IMIDAZOLICI	PROBUCOLO			
BEPRIDIL	SERTRALINA			
CHINOLONICI	VENLAFAXINA			
CISAPRIDE				
CO-TRIMOSSAZOLO				
DOLASETRON e simili				
DROPERIDOLO				



Adesso parliamo di donne...



... o meglio di medicina di GENERE!



Introduzione

Differenze di genere nella salute e nell'assistenza sanitaria sono state descritte in tutto il mondo. **Le donne, ad esempio, hanno una più alta aspettativa di vita se comparate all'uomo. Un'aspettativa più lunga di vita non implica una migliore qualità della stessa;** infatti, le donne affrontano un maggior carico di malattie, e ciò costituisce uno dei motivi che spingono a promuovere la medicina di genere. Perché genere? È noto che la risposta terapeutica dipende dalle interazioni tra geni, ambiente e cultura (Fig. 1),

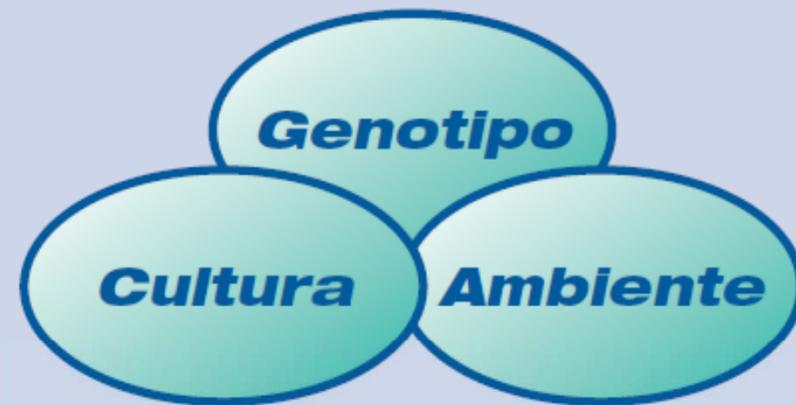


Figura 1

Le interazioni tra geni, ambiente e cultura concorrono alla risposta farmacologica.

La prima descrizione di una differenza di genere in campo farmacologico risale al 1932, quando Nicholas e Barrow evidenziarono che la dose ipnoinducente di barbiturici, nelle ratte femmine, era inferiore del 50% rispetto a quella dei maschi. Questa importante osservazione non ha suscitato l'attenzione che meritava, e per molti anni si è assistito alla rimozione della variabile sesso/genere in campo preclinico e clinico. Ciò ha prodotto una terapia farmacologica basata principalmente sul corpo maschile. E questo è paradossale, in quanto i farmaci risultano meno studiati nel genere che più li usa: le donne. Inoltre, le reazioni avverse sono più frequenti e più gravi nel sesso femminile³

Studi clinici e genere

Il reclutamento delle donne negli studi di fase 3 è stato scarso fino ai primi anni del terzo millennio per una serie di motivazioni tra cui l'assunto implicito che il corpo della donna fosse essenzialmente lo stesso dell'uomo, solo più piccolo, la difesa del feto da un eventuale rischio tossico, la preoccupazione per la maggiore variabilità dovuta alla ciclicità di vita riproduttiva della donna. Tuttavia, si è assistito a un maggior arruolamento delle donne in fase 3 quando le autorità regolatorie hanno imposto negli Stati Uniti l'inclusione delle donne negli studi in maniera proporzionale all'incidenza della malattia e in modo tale da garantire il potere statistico per evidenziare le diffe-

Le differenze di genere in farmacologia riguardano sia la farmacocinetica sia la farmacodinamica. Fino a poco tempo fa, le prime venivano considerate le più rilevanti, ma oggi quelle farmacodinamiche iniziano a emergere ed è quindi possibile che in un prossimo futuro assumano la stessa importanza rispetto a quelle farmacocinetiche.



TABELLA I
Alcune differenze di genere dei parametri farmacocinetici.

Parametro farmacocinetico	Parametro fisiologico	Differenze
Biodisponibilità dopo uso orale	<p>Tempo di svuotamento gastrico</p> <p>Trasportatori come la P-glicoproteina</p> <p>Bioequivalenza</p>	<p>> nelle donne dove dipende anche dalla fase del ciclo mestruale ed è aumentato in gravidanza</p> <p>Differenze substrato specifiche</p> <p>Studi FDA: nel 39% dei casi esaminati vi erano differenze nell'AUC e della concentrazione massima superiori al 20%</p>
Volume di distribuzione	<p>Peso maggiore nell'uomo</p> <p>La diversa composizione corporea come la maggiore quantità di tessuto adiposo delle donne porta a variazioni del volume di distribuzione dei farmaci</p>	<p>Il dosaggio non corretto per il peso corporeo, secondo gli studi di bioequivalenza della FDA, porta a variazione dell'AUC del 20-88% nella donna</p> <p>+ nelle donne se si tratta di farmaci lipofili;</p> <p>+ negli uomini se si tratta di farmaci idrofili</p>
Legame farmaco proteico (albumina)		=
Legame farmaco proteico (alfa-1-glicoproteina)		+ negli uomini

TABELLA I

Alcune differenze di genere dei parametri farmacocinetici.

Parametro farmacocinetico	Parametro fisiologico	Differenze
Metabolismo	Alcol deidrogenasi stomaco	Nelle donne
	CYP3A4 e CYP3A5 (midazolam, nifedipina, eritromicina, steroidi, fenobarbitale, rimfampicina, simvastatina ecc.)	+ (20-50%) nelle donne
	CYP1A2 (caffeina, paracetamolo, teofillina, clozapina, olanzapina, tacrina, ondansetron ecc.)	+/= negli uomini
	CYP2D6 (destrometorfano, antidepressivi, antiaritmici, beta bloccanti, analgesici ecc.)	=/+ nelle donne olandesi
	CYP2B6 (alfentanile, chetamina, propofol, ciclofosfamide, tamoxifene, nevirapina ecc.)	+ nelle donne, meno poveri metabolizzatori nelle femmine (7%) in confronto ai maschi (20%)
	CYP2C9 (S-warfarin, fenitoina, diclofenac, piroxicam, ibuprofene, sulfoniluree: tolbutamide, glimepiride, glipizide, glibenclamide ecc.)	=

TABELLA I

Alcune differenze di genere dei parametri farmacocinetici.

Parametro farmacocinetico	Parametro fisiologico	Differenze
	CYP2C19 (omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo ecc.)	+ nelle femmine cinesi; - nelle femmine americane ed ebreo; = tra filippini e sauditi; + nei maschi olandesi; - nelle femmine svedesi che prendono contraccettivi orali rispetto a quelle che non li usano
	CYP2E1 (etanolo, clorzossazone, alotano, isoflurano, dietiletere, metossiflurano ecc.)	- (30%) nelle femmine non fumatrici; = nella popolazione che le ha indotte dall'etanolo
	Tiopurina metiltransferasi (6-mercaptopurina)	+ negli uomini
	Glucuronazione (paracetamolo)	+ negli uomini
	Diidropirimidina transferasi (6-mercaptopurina)	+ negli uomini
	UDP-glucuronosil transferasi (caffeina)	+ negli uomini
	N-acetiltransferasi (caffeina, dapsona)	=
	Catecol-O-metil transferasi (noradrenalina, adrenalina, dopamina, L-dopa)	+ (25%) negli uomini
Clearance renale	Filtrazione glomerulare ridotta nelle donne	Mediamente più alta negli uomini

(da Franconi et al.; Anderson et al.; Mattisson et al.)³⁵⁶.

TABELLA II
Effetto della gravidanza
sul metabolismo
e l'escrezione renale dei farmaci.

Enzimi e altro	Effetto della gravidanza
CYP1A2	-
CYP2B6	Non studiata
CYP2C9	+
CYP2C19	-
CYP2E1	Non studiata
CYP3A4	+
Uridina difosfato glucuronosiltransferasi	+
Escrezione renale	+



TABELLA III

Interazioni metaboliche tra antiepilettici e associazioni estroprogestiche.

Farmaci antiepilettici che possono diminuire l'efficacia dei contraccettivi orali

- Carbamazepina
- Fenobarbitale
- Fenitoina
- Oxcarbazepina
- Topiramato

Farmaci antiepilettici che non interferiscono con i contraccettivi orali

- Gabapentina
- Felbamato
- Levetiracetam
- Lamotrigina
- Zonisamide
- Tiagabina



Donne e ADRs

Le donne hanno un rischio maggiore (1,5-1,7 volte) di sviluppare ADRs. Pirmohamed et al.⁹ hanno anche evidenziato che il 59% dei ricoveri dovuto a ADRs è a carico dalle donne. Probabilmente alla maggior gravità e alla maggiore frequenza delle ADRs concorrono tutta una serie di fattori come:

- una particolare suscettibilità femminile (come nel caso *torsades de point*, aritmia ventricolare che può essere indotta da numerosi agenti farmacologici, inclusi medicinali di largo consumo quali antiaritmici, antibiotici, antistaminici, antipsicotici, antifungini azolici ecc.);
- la politerapia, che è più frequente nelle donne (basta pensare che un 1/3 della popolazione femminile in età fertile utilizza associazioni estro-progestiniche come anticoncezionali orali, oltre alle donne anziane);



- il dosaggio individuato per soggetti di sesso maschile di 70 kg;
- le fluttuazioni ormonali che caratterizzano la vita riproduttiva femminile;
- la carenza di studi clinici nelle donne. Non è possibile, infatti, sapere se un farmaco sia efficace e sicuro nelle donne in assenza di studi. Si arriverà a tale conoscenza solo dopo la commercializzazione del farmaco e gli eventuali eventi avversi, nelle donne, saranno scoperti solo più tardivamente, con un costo sociale certamente maggiore.

In particolare, oltre alla maggiore suscettibilità delle donne a sviluppare la sindrome del QT lungo, sono state descritte ADRs che colpiscono prevalentemente le donne come le fratture a livello degli arti in seguito a terapia con tiazolidindioni¹⁰. I risultati di questo studio hanno poi portato a un *warning* da parte della FDA. In altri casi si è osservata invece una maggiore incidenza delle stesse ADRs come le fratture in corso di terapia con corticosteroidi ad alto dosaggio nei trapiantati di fegato¹¹; le alterazioni metaboliche (aumento di peso, alterazioni metaboliche ematiche) sono più frequenti nelle donne (37%) rispetto agli uomini in corso di terapia con acido valproico e antipsicotici^{12,7}. Ciò significa che le donne possono andare incontro più facilmente a insulino-resistenza, alla *non-alcoholic fatty liver disease*, a malattie cardiovascolari e a una maggiore interruzione della terapia.

indicano che la dose di morfina necessaria per avere una risposta analgesica è minore nelle donne (60%) rispetto a quella necessaria per gli uomini¹³. Tali differenze non riguardano solamente gli agonisti dei recettori μ , ma si estendono agli agonisti dei recettori K come pentazocina, nalbufina e butorfanolo, che risultano più efficaci nella donna¹⁴ rispetto all'uomo.

Inoltre, le donne con AIDS-HIV (ricordiamo che in molti paesi il numero delle donne affette da HIV è superiore rispetto a quello degli uomini), in seguito a terapia con inibitori nucleosidici e non della transcriptasi inversa, vanno più facilmente incontro a ADRs come l'acidosi lattica e a reazioni epatiche. Inoltre, la nevirapina dà luogo a più reazioni cutanee nelle donne, mentre gli inibitori delle proteasi determinano un maggior rischio di disturbi metabolici nel sesso femminile⁶. Le donne sono maggiormente soggette a depressione respiratoria in seguito a terapia con analgesici oppioidi¹³. In effetti, i risultati di 8 studi clinici

Speriamo che la scelta di un farmaco non sia data solo dal «Idolo» prezzo!

