

*Il farmaco come risorsa per la salute.
Problematiche e prospettive per la Medicina Generale.*

Bari 1-2 febbraio 2008

I rischi della politerapia nel paziente CV

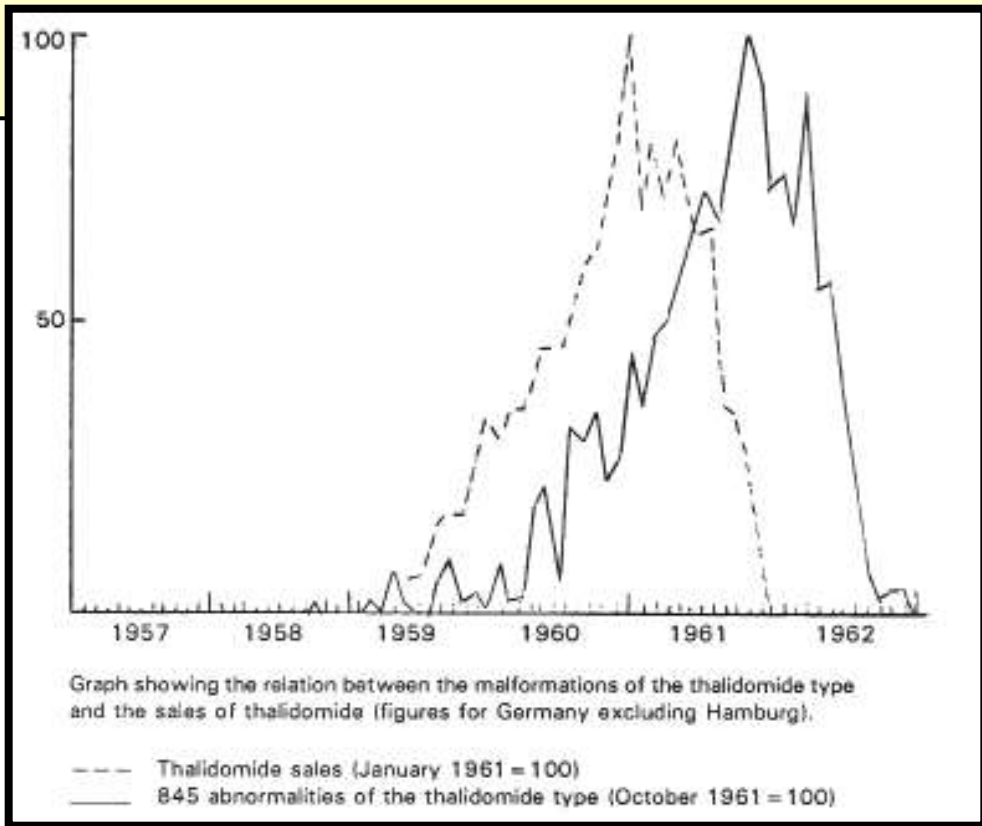
Saffi Giustini
Medico di medicina generale

Conflitti di interessi dichiarati
Commissione Terapeutica Regione Toscana
Commissione Sperimentazioni Cliniche Regione Toscana
SIMG Responsabile Nazionale Area Farmaco





Perchè è necessario continuare a sorvegliare i farmaci dopo la loro immissione in commercio

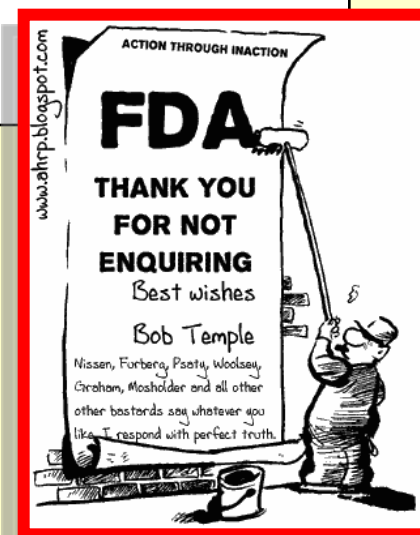


I trial clinici premarketing garantiscono la sicurezza dei farmaci ?



P. Pouyane, F. Haramburu, JL Imbs e B Bégaud: [Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study](#). BMJ 2000; 320: 1036

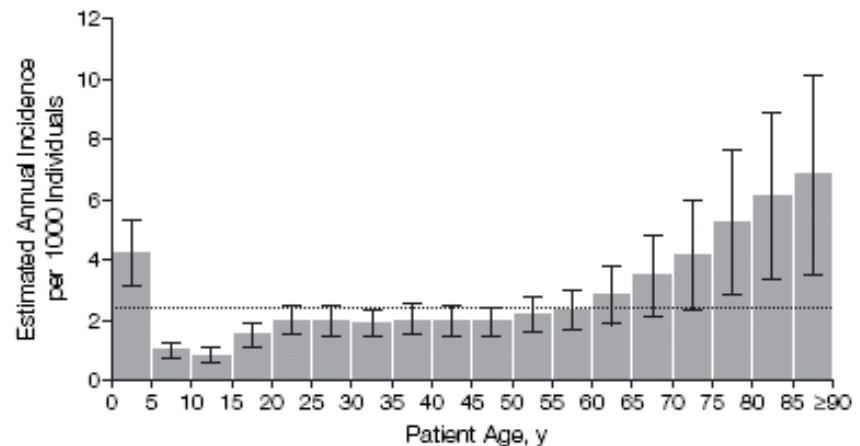
- ① La causa più frequente di ricovero (27%) sono state le complicanze gastrointestinali, con il 9% per emorragie causate dai FANS.
- ① Il 13% dei pazienti è stato ricoverato per emorragie causate da **anticoagulanti orali**.
- ① Sono stati identificati 193 farmaci causanti il ricovero; quelli maggiormente coinvolti sono **risultati gli inotropi positivi e gli antiaritmici** (18/193), gli antineoplastici (16/193), gli antitrombotici (15/193) e gli **antiipertensivi** (15/193).
- ① Dei pazienti ricoverati 68 sono completamente guariti, 9 sono andati incontro a lesioni irreversibili e 9 sono deceduti.
- ① La degenza media in ospedale è risultata di 9.7 giorni.



Estimated Annual Incidence of ADEs Treated in USA ED

- E' emerso che le ADR aumentano in maniera lineare con l'avanzare dell'età fino ai 65 anni con una media di 2.9 per 1000 abitanti, mentre nella fascia d'età al di sopra dei **65 fino a oltre 85 anni la media diventa di 6.8 per 1000 abitanti.**
- La frequenza delle ADRs è risultata più del doppio negli > 65 rispetto ai soggetti di media età, la frequenza di successivo ricovero a causa di complicanze iatrogene è stata 7 volte maggiore negli anziani rispetto ai giovani.

Budnitz DS et al. *JAMA*. 2006;296:1858-66



The estimated annual population rate of adverse drug events (dotted line) is 2.4 per 1000 (95% confidence interval, 1.7-3.0). Error bars represent 95% confidence intervals. Data are from the 2004-2005 National Electronic Injury Surveillance System—Cooperative Adverse Drug Event Surveillance project.



PERCHÉ SOLO POSSIBILITÀ
 ABBANDONANDO IL SOGNO
 DI UN'ALTRA VITA, IL
 DOTTOR LUCAS
 SI È LASCIATO
 PORTARE DAL
 DOTTOR
 BIANCHI
 A UN
 TRATTAMENTO
 CHE
 GLI
 HA
 DATO
 UN
 NUOVO
 CAMMINO.

qualche cosa di grande più interessante conosciendo una donna col fascino della signora e con una intelligenza di più...
 «Come gli si fanno d'intorno le cornate?»

Piero Testa

«L'attore è tutto e il contrario di tutto della realtà».

Alto: Siamo forse arrivati al punto giusto del mio compagno di letto (sno)?

Lucas: Ho avuto la decisione di una vita che nessuno avrebbe mai presagito.

Alto: L'attore non riesce mai a un momento, poi si sbatte. In te?

Il capitano: Ma non capisci il mio stato della salute e l'incertezza esistenziale?

Alto: «Non sono un'attore», ripete, «sai?». Quando si pensa di aver fatto il suo sogno di fare un film, si è già un attore. E' il sogno che conta e non il risultato.

Il capitano: «E' un sogno», dice, «e non è un sogno». E' un sogno che conta e non il risultato.

Il capitano: Ma puoi dire qualcosa di più su questo?

Il capitano: E tu, come vedi, la tua è un'idea di un'idea, non è un'idea di un'idea.

Il capitano: «E' un sogno», dice, «e non è un sogno». E' un sogno che conta e non il risultato.

Il capitano: Ma puoi dire qualcosa di più su questo?

Il capitano: E tu, come vedi, la tua è un'idea di un'idea, non è un'idea di un'idea.

Il capitano: Ma puoi dire qualcosa di più su questo?

Il capitano: E tu, come vedi, la tua è un'idea di un'idea, non è un'idea di un'idea.

Il capitano: Ma puoi dire qualcosa di più su questo?

Il capitano: E tu, come vedi, la tua è un'idea di un'idea, non è un'idea di un'idea.

Il capitano: Ma puoi dire qualcosa di più su questo?

Il capitano: E tu, come vedi, la tua è un'idea di un'idea, non è un'idea di un'idea.

Il capitano: Ma puoi dire qualcosa di più su questo?

Il capitano: E tu, come vedi, la tua è un'idea di un'idea, non è un'idea di un'idea.

«E' un sogno», dice, «e non è un sogno». E' un sogno che conta e non il risultato.

Il capitano: Ma puoi dire qualcosa di più su questo?

Il capitano: E tu, come vedi, la tua è un'idea di un'idea, non è un'idea di un'idea.

Il capitano: Ma puoi dire qualcosa di più su questo?

Il capitano: E tu, come vedi, la tua è un'idea di un'idea, non è un'idea di un'idea.

Il capitano: Ma puoi dire qualcosa di più su questo?

Il capitano: E tu, come vedi, la tua è un'idea di un'idea, non è un'idea di un'idea.

Il capitano: Ma puoi dire qualcosa di più su questo?

Il capitano: E tu, come vedi, la tua è un'idea di un'idea, non è un'idea di un'idea.

Il capitano: Ma puoi dire qualcosa di più su questo?

Il capitano: E tu, come vedi, la tua è un'idea di un'idea, non è un'idea di un'idea.



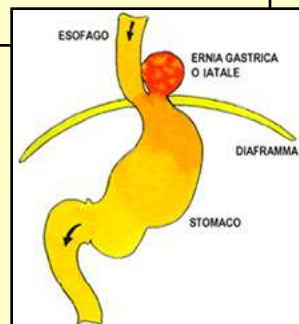
CIRCUITO INTERNO
 OTTANTA CASI CLINICI SCENEGGIATI
 DI MISTER HYDE E PINO DONZETTI - DISEGNI DI GUIDO CREPAX



EDIZIONI TEMPO MEDICO

Il caso: donna di 51 anni

- Una donna di 51 anni si presentò in pronto soccorso con una grave debolezza, sincope, dolore toracico e riduzione dell'ampiezza degli atti respiratori.
- Fu eseguito un ECG che rivelò bradicardia (circa 40 bpm) ed un blocco atrio-ventricolare di III° grado.
- **La sua storia clinica era positiva per iperlipidemia e reflusso gastroesofageo con esofago di Barrett.**



- La paziente fumava da oltre 30 anni più di un pacco di sigarette al giorno ed era in trattamento con:
 1. Estrogeni coniugati 0,625 mg/die da più di 5 anni;
 2. Atorvastatina 10 mg/die da più di 1 anno;
 3. Esomeprazolo 20 mg/die da 6-8 settimane;
 4. Claritromicina 500 mg/bid da 2 giorni (3 dosi);
 5. Famotidina 10-20 mg/die al bisogno da più di 1 anno.

Il caso: donna di 51 anni

- La paziente non assumeva erbe medicinali o succo di pompelmo.
- La donna riferì inoltre che da circa 6 settimane prima del ricovero, data che coincideva con l'inizio dell'assunzione di **esomeprazolo**, cominciò ad accusare fatica, dolore toracico di media intensità e riduzione dell'ampiezza degli atti respiratori.
- Due giorni prima del ricovero cominciò ad assumere **claritromicina** a causa della sintomatologia respiratoria, accompagnata da febbre periodica.

- Al momento del ricovero la paziente si presentava con:
 - ✓ PA 108/48 mm Hg;
 - ✓ temperatura 37,1°C;
 - ✓ frequenza respiratoria 20 atti/min, all'auscultazione e alla percussione il suono polmonare risultava chiaro;
 - ✓ FC irregolare di 40 bat/min.
 - ✓ All'esame obiettivo si osservò un battito cardiaco irregolare senza soffi, ritmo di galoppo né di scappamento;
 - ✓ edemi periferici non presenti.

Il caso: donna di 51 anni

- Gli esami di laboratorio mostrarono:

- ✓ Sodio 135; Potassio 3,9 mEq/L;
- ✓ Cloro 108 mEq/L;
- ✓ Azotemia 9 mEq/L;
- ✓ Creatinina 0,8 mg/dL;
- ✓ Glicemia 108 mg/dL;
- ✓ Calcio 8,8 mg/dL;
- ✓ Fosforo 4,5 mg/dL;
- ✓ Magnesio 1,8 mg/dL;
- ✓ Albumina 4,6 g/dL;
- ✓ Bilirubina totale 0,38 mg/dL
- ✓ **CPK 7348 U/L;**
- ✓ CK-MB 186,6 U/L;
- ✓ Troponina I 14,33 U/L;
- ✓ **AST 702 U/L; ALT 673 U/L;**
- ✓ Fosfatasi alcalina 182 U/L.

- Non vennero invece rilevate alterazioni dell'emocromo e della formula leucocitaria.
- L'esame delle urine rilevò tracce di mioglobina.
- All'ammissione in ospedale venne effettuata la diagnosi di blocco atrio ventricolare secondario a **rabdomiolisi**.
- Tutti i farmaci vennero sospesi e fu impiantato temporaneamente un pacemaker.
- Successivamente la paziente venne infusa con elettroliti e bicarbonato (>1000 mL/8h) e le venne stimolata la diuresi (furosemide 40-80 mg/die).

Il caso: donna di 51 anni

- Durante il ricovero **furono escluse** tutte le cause infettive ed immunologiche che possono dare rabdomiolisi (es. reagine rapide ematiche, Cocksakie virus, virus epatitici).
 - Vennero inoltre eseguiti i test di funzionalità tiroidea, che risultarono nella norma.
 - **Il CPK ed il CK-MB continuarono a salire, arrivando a >40.000 U/L e 396 U/L, rispettivamente.**
 - La cateterizzazione cardiaca mostrò coronarie nella norma.
- Dopo biopsia muscolare venne effettuata la diagnosi di “**miosite**, senza segni di malattie immuni od infiammatorie”.
 - La funzionalità renale venne continuamente monitorizzata, ma non si rilevarono alterazioni dell’azotemia o della creatinina serica.
 - Durante il ricovero si manifestarono attacchi di mialgia severa e debolezza muscolare e si prese in considerazione l’idea di applicargli un pacemaker permanente.

Il caso: donna di 51 anni

- Comunque, sia la debolezza muscolare che l'aritmia migliorarono gradualmente ed il CK scese a 1570 U/L.
- La paziente, dopo 26 giorni di ricovero fu dimessa con diagnosi di **rabdomiolisi indotta dall'interazione di atorvastatina, esomeprazolo e claritromicina.**

Blocco atrio-ventricolare secondario a rabdomiolisi indotta da una possibile interazione tra atorvastatina, esomeprazolo e claritromicina

(Riferito da Sipe BE, Jones RJ e Bokhart HG. Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction. [Ann Pharmacother 2003; 37: 808-11](#)).

Statine, disturbi muscolari e alterazioni tiroidee. Una riflessione.

www.farmacovigilanza.org

- Tra gli effetti avversi più comuni e potenzialmente pericolosi associati alla terapia con statine ci sono i disturbi muscolari (1), che variano da dolore o debolezza muscolare fino a rabdomiolisi.
- L'American College of Cardiology (ACC), l'American Heart Association (AHA) ed il National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), hanno identificato tre tipi di miopatia:
 - **mialgia**: dolore o debolezza muscolare senza incremento dei livelli di CK
 - **miosite**: dolore o debolezza muscolare con incremento dei livelli di CK
 - **rabdomiolisi**: disturbi muscolari con incremento dei livelli di CK 10 volte più elevati rispetto al limite superiore e associati generalmente a mioglobinuria (2).
- Queste complicazioni possono insorgere rapidamente dopo l'inizio della terapia oppure possono manifestarsi dopo diversi mesi.

Tabella 1. Fattori di rischio per i disturbi muscolari indotti da statine

Fattori endogeni	Fattori esogeni
Età avanzata (> 80 anni)	Alcolismo
Bassa statura	
Patologie multisistemiche: <ul style="list-style-type: none">• Disfunzioni renali• Disfunzioni epatiche	Eccessivo sforzo fisico
Disfunzioni tiroidee, specialmente ipotiroidismo	Interventi chirurgici che richiedono un eccessivo sforzo metabolico
Ipertrigliceridemia	
Patologie metaboliche muscolari: <ul style="list-style-type: none">• deficienza di carnitina palmitoil trasferasi II• sindrome di Mc Ardle• deficienza di mioadenilato deaminasi	Farmaci che alterano gli isoenzimi del citocromo P450. In particolare: <ul style="list-style-type: none">• Fibrati• Acido nicotinico• Ciclosporina• Antifungini azoici• Macrolidi• Inibitori della proteasi• Nefazodone• Verapamil• Amiodarone• Warfarin• Consumo eccessivo di succo di pompelmo

Il caso: donna di 51 anni e il commento

- La reazione avversa da statine certamente più grave è la **rabdomiolisi**.
- Esistono due teorie sul meccanismo di miotossicità causato dagli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, una associa tale tossicità alla riduzione del colesterolo di membrana, l'altra alla riduzione statino-mediata della sintesi di ATP a livello mitocondriale, che causa un difetto energetico nella cellula muscolare ([4-6](#)).

- I dati finora disponibili suggeriscono che **l'incidenza di rabdomiolisi da statine** sia dello 0,04%-0,2%, ma tale percentuale sale al 2% quando sono presenti altri farmaci che possono interagire con le statine ([1-3,5,6](#)).
- Un recente studio dell'FDA, riporta che l'atorvastatina sia stata responsabile del 12,2% delle rabdomiolisi indotte da statine nel periodo 1997-2000 e che la maggior parte di queste si manifestavano quando i pazienti assumevano anche altri farmaci ([7](#)).

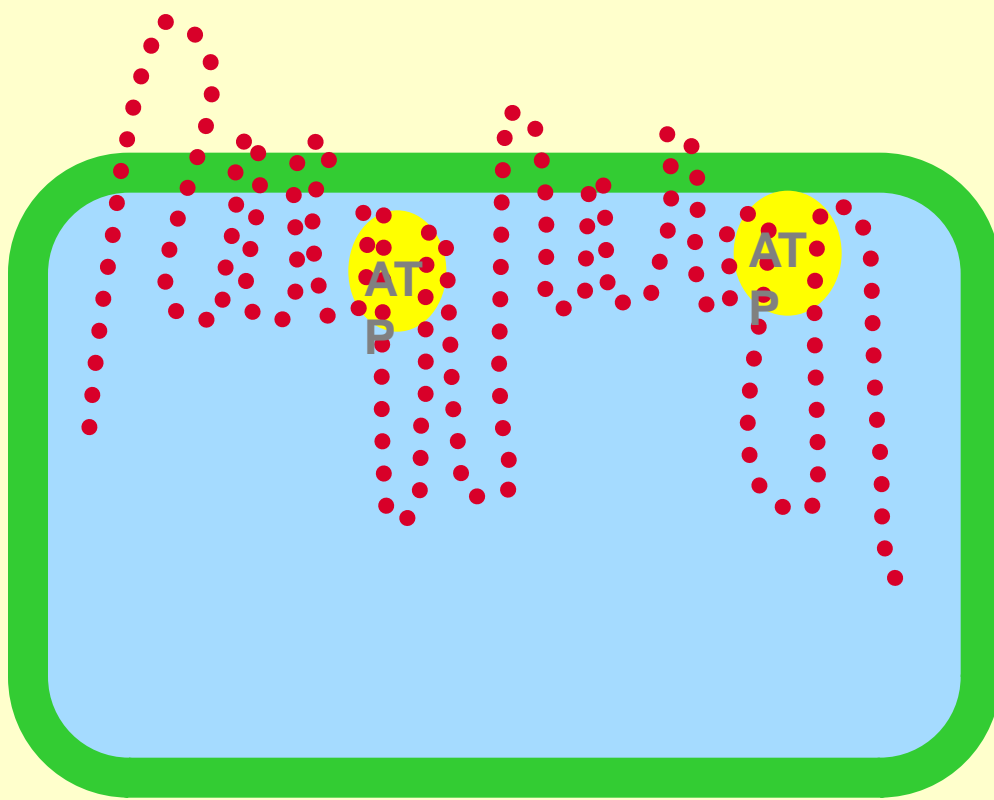
Il caso: donna di 51 anni e il commento

- La paziente aveva assunto atorvastatina da circa un anno senza aver mai avuto problemi, che invece si sono manifestati solo dopo che cominciò ad assumere **esomeprazolo**.

- Sono stati pubblicati numerosi casi clinici di interazioni clinicamente significative tra atorvastatina e claritromicina, mentre mai con l'omeprazolo.
- L'omeprazolo però può aumentare i livelli serici di fluvastatina, ma il significato clinico di tale interazione resta comunque incerto ([8](#)).

Il caso: donna di 51 anni e il commento

- L'atorvastatina ha un profilo farmacocinetico abbastanza complicato.
- Viene eliminata principalmente (circa il 70%) via CYP3A4, con solo il 2% per via renale ([9](#),[10](#)).
- La sua biodisponibilità è del 12%, appunto per il suo esteso metabolismo enterico ed epatico mediato dal CYP3A4.
- Inoltre, sembra che l'atorvastatina possa essere influenzata da meccanismi mediati dalla GPP ([11-13](#)).
- Per quanto invece riguarda gli altri farmaci assunti dalla paziente, nonostante sia noto che la claritromicina possa aumentare i livelli serici delle statine ([14-16](#)), essa venne comunque somministrata.



GLICOPROTEINA-P

Fosfoglicoproteina di superficie

Pompa di efflusso energia-dipendente

Trovata nell'intestino, rene, fegato, cervello, testicoli, placenta, surrene

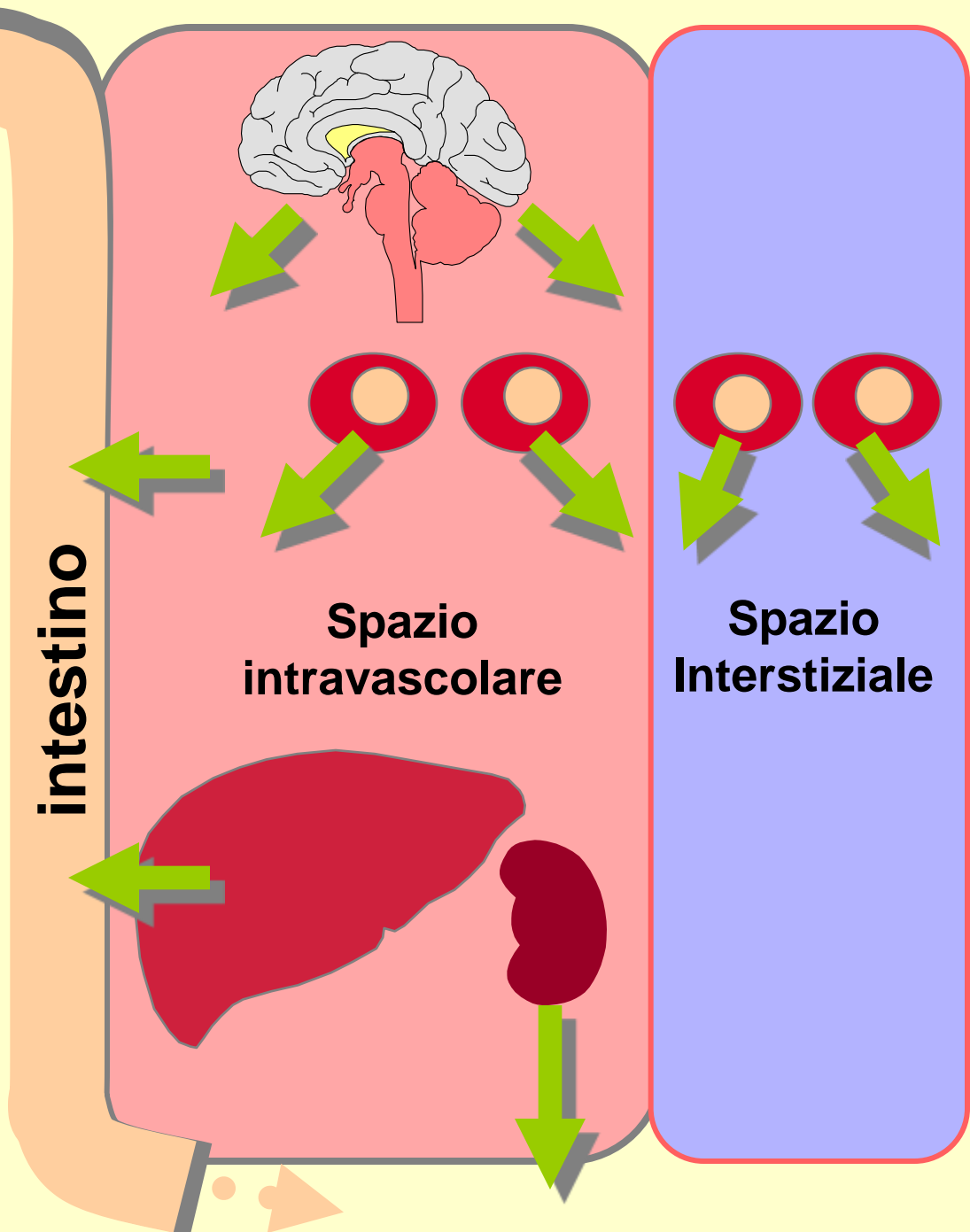
Ambudkar SV et al., Ann Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39:361-98

GLICOPROTEINA-P e FARMACOCINETICA

riduce
ASSORBIMENTO GI

riduce
DISTRIBUZIONE

aumenta
ELIMINAZIONE



Il caso: donna di 51 anni e il commento

- **L'esomeprazolo** è estensivamente metabolizzato dal CYP2C19 ([17](#)), mentre solo il 10% è mediato dal CYP3A4.
- Questa evidenza potrebbe far ipotizzare un accumulo dell'atorvastatina mediato dal CYP.
- Comunque, entrambi i farmaci sono substrati della GPP e varie evidenze mostrano come questa proteina possa avere un impatto significativo sulla biodisponibilità dell'atorvastatina e degli analoghi dell'esomeprazolo ([11-13,18](#)).

- L'importanza di questo sistema di trasporto nel caso sopradescritto sta appunto nel fatto che **sia esomeprazolo che atorvastatina sono substrati della GPP** ([11-13,18](#)).
- L'atorvastatina ad esempio è nota per causare un aumento delle concentrazioni seriche della digossina tramite l'inibizione del sistema della GPP ([12,13](#)).
- In molti casi di rabdomiolisi indotta da atorvastatina, veniva contemporaneamente somministrata digossina ([7](#)).

Il caso: donna di 51 anni e il commento

- ① L'omeprazolo ed i suoi analoghi (l'esomeprazolo è l'enantiomero S dell'omeprazolo) sono substrati della GPP.
- ① Così come l'atorvastatina, è stato dimostrato che l'omeprazolo causa un aumento glicoproteina P-mediato della concentrazione serica di digossina ([18](#)).
- ① Altri studi dimostrano come substrati di GPP e CYP3A4 abbiano elevata capacità d'interazione mediata da alterazioni dell'assorbimento e/o della clearance.

- Le **statine** sono la prima classe di farmaci che influenza entrambi i sistemi ([23](#)).
- Varie evidenze dimostrano come siano questi due sistemi a essere i responsabili della scarsa biodisponibilità (12%) dell'atorvastatina ([10-13](#)).
- Di conseguenza, altre sostanze come gli IPP, che competono per entrambi i sistemi, **possono aumentare a dismisura la biodisponibilità dell'atorvastatina.**
- Questo rischio aumenta ancora se si somministra un farmaco che può bloccare il CYP3A4, come la claritromicina.



**Forza
... andiamo
avanti chè
si fa' tardi ...**

Interazioni

- **Le reazioni avverse gravi dovute alle interazioni tra farmaci sono più frequenti nei pazienti anziani, in presenza di politerapia e di inappropriatezza prescrittiva.** ^{1, 2}
- **1. du Souich P In human therapy, is the drug-drug interaction or the adverse drug reaction the issue? Can J Clin Pharmacol. 2001;8:153-161.**
- **2. Gallagher LP. The potential for adverse drug reactions in elderly patients. Appl Nurs Res. 2001;14:220-4.**
 - **Polypharmacy: A new paradigm for quality drug therapy in the elderly? Arch Intern Med 2004; 164: 1957-9**
 - **There once was a time when polypharmacy was considered to be a bad thing in older patients. Chutka et al. Mayo Clin Proc 2004; 79:122-39**



**Grazie ... ma non
importa ...**