



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma



Jefferson™

Appropriatezza prescrittiva nella popolazione anziana

Farmaci potenzialmente inappropriati ed eventuali alternative terapeutiche

Versione 2020

Da una collaborazione fra:

Azienda USL di Parma
Thomas Jefferson University

Indice

| | |
|---|-----------|
| INDICE | 2 |
| OBIETTIVO | 3 |
| GRUPPO DI LAVORO | 3 |
| APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA NELLA POPOLAZIONE ANZIANA | 4 |
| FARMACI A CARICO DEL SSN CHE DOVREBBERO SEMPRE ESSERE EVITATI | 6 |
| ANALGESICI..... | 6 |
| ANTIAGGREGANTI | 7 |
| ANTIARITMICI | 8 |
| ANTIDIABETICI..... | 9 |
| ANTI-INFIAMMATORI..... | 11 |
| SISTEMA CARDIOVASCOLARE | 17 |
| SISTEMA ENDOCRINO..... | 19 |
| FARMACI A CARICO DEL SSN IL CUI UTILIZZO RISULTA ESSERE RARAMENTE APPROPRIATO | 21 |
| ANTIBIOTICI..... | 21 |
| ANTI-DEPRESSIVI..... | 22 |
| ANTI-SECRETIVI | 24 |
| SISTEMA RESPIRATORIO..... | 27 |
| FARMACI A CARICO DEL SSN IL CUI UTILIZZO RISULTA ESSERE APPROPRIATO SOLO PER ALCUNE CONDIZIONI | 28 |
| ANTIAGGREGANTI | 28 |
| ANTIARITMICI | 29 |
| ANTI-DEPRESSIVI | 30 |
| ANTIDIABETICI..... | 32 |
| ANTIPSIKOTICI | 39 |
| ANTISECRETIVI | 41 |
| IPOLIPEMIZZANTI | 43 |
| SISTEMA CARDIOVASCOLARE | 45 |
| FARMACI NON A CARICO DEL SSN CHE DOVREBBERO SEMPRE ESSERE EVITATI NEI SOGGETTI CON ETÀ ≥ 65 ANNI | 47 |
| ANTIEMETICI | 47 |
| ANTIINFETTIVI | 49 |
| ANTISTAMINICI | 49 |
| BENZODIAZEPINE..... | 50 |
| IPNOTICI | 51 |
| LASSATIVI | 52 |
| PSICOSTIMOLANTI..... | 53 |
| SOSTANZE NATURALI..... | 53 |

Obiettivo

Allo scopo di favorire e di promuovere un uso più appropriato dei farmaci nei soggetti anziani, questo documento riporta una lista di farmaci/classi di farmaci che un gruppo di esperti ha definito come potenzialmente inappropriati per la popolazione di età maggiore o uguale a 65 anni. Per ogni farmaco/classe di farmaco di tale lista, vengono descritte le motivazioni di tale scelta sulla base delle evidenze disponibili, insieme all'indicazione, ove possibile, di eventuali farmaci alternativi.

Per qualsiasi informazione è possibile rivolgersi a:

Cristina Camicchi, email: mcimicchi@ausl.pr.it

Monica Pini, email: mopini@ausl.pr.it

Giovanna Negri, email: gnegri@ausl.pr.it

Web-designer: Silvana Basso Ricci, email: sbassoricci@ausl.pr.it

Gruppo di lavoro

Alla prima lista dei farmaci potenzialmente inappropriati realizzata nel 2007 e alle successive modifiche avvenute nel 2011, 2014 e 2017 hanno contribuito un gruppo di professionisti della Azienda USL di Parma, dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, di medici di medicina generale dell'Azienda USL di Parma e di ricercatori della Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA: Stefano Baccarini, Luca Marziani, Paolo Orsi, Giovanni Pedretti (Presidio Ospedaliero di Vaio, Azienda USL di Parma), Anna Bertelè, Aderville Cabassi, Antonio Ferretti, Gianluca Gonzi, Marcello Maggio, Giuseppe Regolisti (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma), Piero Bonati, Paolo Crotti, Mario De Blasi, Graziella Ghizzoni, Sebastian Grazioso, Chiara Latini, Marco Lombardi, Livia Ludovico, Giovanna Negri, Palma Geraldina Padula, Giuseppina Paulillo, Pietro Pellegrini, Diletta Ugolotti (Azienda USL di Parma), Stefano Del Canale, Paolo Maria Rodelli, Paolo Tosini, Livio Verti (MMG, Azienda USL di Parma), Arianna Heyer, Vittorio Maio (Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA).

Alla revisione della lista dei farmaci nel 2020 e alla stesura di questo documento hanno partecipato:

Carlo Calzetti, Marcello Maggio, Alessandra Zanardi (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma), Stefano Baccarini, Cristina Camicchi, Lorenza Dodi, Giovanni Gelmini, Antonella Guberti, Anna Rita Maurizio, Monica Pini, Giovanna Negri, Giuseppina Paulillo, (Azienda USL di Parma), Stefano Del Canale, Paolo Tosini (MMG, Azienda USL di Parma), Vittorio Maio (Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA).

Appropriatezza prescrittiva nella popolazione anziana

Da tempo la letteratura scientifica dedica notevole attenzione al tema dell'appropriatezza della terapia farmacologica nell'anziano. Per *farmaci potenzialmente inappropriati* negli anziani si intendono farmaci o classi di farmaci che si dovrebbero evitare in quanto "il rischio di reazioni avverse a tali farmaci supera il beneficio atteso del trattamento, soprattutto se in presenza di trattamenti alternativi più sicuri e/o efficaci per la stessa condizione clinica".¹ Nel corso degli anni, sono stati sviluppati numerosi strumenti *espliciti*, cioè basati su criteri predefiniti, che possano identificare, spesso partendo solo dai dati sul consumo farmaceutico, i livelli di inappropriatezza prescrittiva dei farmaci nella popolazione anziana. Fra tali strumenti, vanno citati i criteri di Beers, i primi ad essere sviluppati negli USA, di cui l'ultima versione pubblicata in letteratura risale al 2019.²

Partendo dai criteri di Beers, un gruppo di esperti dell'AUSL di Parma insieme a ricercatori della Thomas Jefferson University, USA, ha sviluppato una serie di criteri espliciti che meglio si adattano al contesto italiano, in quanto tengono in considerazione sia il Prontuario Farmaceutico Italiano, sia la pratica prescrittiva dei medici italiani.³ Tale lista, aggiornata nel 2020, include farmaci/classe di farmaci potenzialmente inappropriati articolati in tre categorie:³

| | |
|---|---|
| Farmaci che dovrebbero essere evitati | Farmaci che la letteratura riporta ad alto rischio per l'anziano. Esistono alternative più sicure |
| Farmaci raramente appropriati | Farmaci efficaci ma non di prima scelta, con un profilo rischio/beneficio e/o beneficio/costo non favorevole |
| Farmaci da usare solo per indicazioni specifiche | Farmaci che hanno indicazioni specifiche, e che spesso devono essere usati sotto stretto controllo. Tali farmaci sono potenzialmente soggetti ad un uso non appropriato |

La lista, inoltre, distingue i farmaci rimborsabili da quelli non rimborsabili dal SSN. Per i farmaci rimborsabili dal SSN, la lista include un totale di 54 farmaci o classe di farmaci, di cui 24 appartengono alla categoria di quelli che dovrebbero sempre essere evitati, 6 considerati come raramente appropriati, e 24 che, pur avendo alcune indicazioni specifiche, spesso risultano non usati in modo appropriato. Alcuni farmaci sono considerati potenzialmente inappropriati a determinate dosi o durata di somministrazione, come riportato nella tabella che segue. Per i farmaci non rimborsabili dal SSN, la lista include 24 farmaci o classe di farmaci e 1 sostanza naturale appartenenti alla categoria di quelli che dovrebbero sempre essere evitati.

¹ Beers MH et al. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med 1997; 157:1531-6 -31;

² American Geriatrics Society (AGS) Beers Criteria Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019 Apr;67(4):674-694. doi: 10.1111/jgs.15767

³ Maio V et al. Using Explicit Criteria to Evaluate the Quality of Prescribing in Elderly Italian Outpatients: A Cohort Study. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2010;35:219-229

Gli esperti ha inoltre sviluppato una lista di farmaci alternativi, ove possibile, a quelli ritenuti inappropriati, con l'obiettivo di dare ai medici di medicina generale uno strumento utile nella pratica ambulatoriale per migliorare la qualità della prescrizione per i pazienti anziani. Nelle pagine che seguono, viene riportato il rationale per cui il farmaco/classe di farmaci è stato ritenuto inappropriato, e gli eventuali farmaci alternativi.

| Farmaci da evitare | Farmaci raramente appropriati | Farmaci da usare solo per alcune condizioni | Farmaci non a carico del SSN da evitare |
|---|--|--|--|
| Sistema d'organo o Classe Terapeutica | | | |
| <p>Analgesici Pentazocina</p> <p>Antiaggreganti Ticlopidina</p> <p>Antiarritmici Chinidina Idrochinidina Disopiramide</p> <p>Anti-diabetici Sulfaniluree Glibenclamide Glinidi Repaglinide</p> <p>Antiinfiammatori FANS (>15 giorni) Indometacina Ketorolac iniettabile (max 2 gg)</p> <p>Antiparkinson Orfenadrina cloridrato</p> <p>Sistema cardiovascolare Clonidina (comprese) Metildopa Nifedipina a breve durata d'azione Spironolattone >25mg/die</p> <p>Sistema endocrino Estrogeni (orali) Metiltestosterone</p> <p>Sistema nervoso centrale Amitriptilina Citalopram >20mg/die Clomipramina Escitalopram >10mg/die Imipramina Nortriptilina Trimipramina</p> | <p>Antibiotici Fluorchinolonici (new)</p> <p>Antidepressivi SSRI Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina</p> <p>Antisecretivi Inibitori di pompa per ≥ 12 mesi</p> <p>Sistema respiratorio Teofillina</p> | <p>Antiaggreganti Prasugrel</p> <p>Antiarritmici Amiodarone, Dronedarone, Flecainide, Propafanone, Sotalolo</p> <p>Antidepressivi SSRI: Sertralina SNRI: Duloxetina, Venlafaxina</p> <p>Anti-diabetici Sulfaniluree Gliclazide, Glimепiride, Glipizide, Gliquidone Analoghi di glucagon-like peptide-1 (GLP-1) Dulaglutide, Exenatide, Exenatide LAR, Liraglutide, Lixisenatide Inibitori di sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) Canaglifozin, Dapaglifozin, Empaglifozin Inibitori del dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin Tiazolidindioni Pioglitazone</p> <p>Antipsicotici atipici Aripipazolo, Clozapina, Olanzapina, Paliperidone, Quetiapina, Risperidone, Ziprasidone</p> <p>Antipsicotici convenzionali Aloperidolo, Amisulpiride, Clorpromazina, Clotiapina, Flufenazina, Perfenazina, Pimozide, Promazina, Sulpiride, Tioridazina, Trifluoperazina</p> <p>Antisecretivi Inibitori di pompa a dosaggio massimo per >8 settimane</p> <p>Ipolipemizzanti Ezetimibe (new)</p> <p>Sistema cardiovascolare Clonidina (cerotti), Digossina, Diltiazem, Doxazosina, Ivabradina, Verapamil</p> | <p>Antiemetici Metoclopramide (orale)</p> <p>Antiinfettivi Nitrofurantoina</p> <p>Antistaminici Ciproetidina Clorfeniramina Difenidramina Idroxyzina</p> <p>Benzodiazepine a media-lunga emivita Clorazepato Clordiazepossido Delorazepam Diazepam Flurazepam Flunitrazepam Meprobamato Prazepam</p> <p>Benzodiazepine a breve media-emivita ai seguenti dosaggi Alprazolam >2 mg/die Lorazepam >3 mg/die Oxazepam >60 mg/die Temazepam >15 mg/die Triazolam >0.25 mg/die</p> <p>Ipnocici Zolpidem >5mg/die Zopiclone >3.75mg/die</p> <p>Lassativi stimolanti</p> <p>Lassativi di massa</p> <p>Psicostimolanti Piracetam</p> <p>Sostanze naturali Ginkgo biloba</p> |

Farmaci a carico del SSN che dovrebbero sempre essere evitati

Analgesici

| Pentazocina | |
|--------------------------|---|
| Perchè | Analgesico narcotico con effetti avversi severi, inclusi confusione ed allucinazione. Inoltre, ha proprietà sia agoniste sia antagoniste e può indurre sintomi da astinenza, incluso dolore, in pazienti dipendenti da altri oppioidi. Presenta un effetto su pressione e frequenza cardiaca mediato dalle catecolammine. |
| Quali alternative | Nella terapia del dolore da moderato a grave è preferibile usare altri farmaci, incluso l'oxicodone e la morfina. Si veda paragrafo dei FANS. |
| Altro | |

| Ticlopidina | |
|-------------------|---|
| Perché | <p>Nella terapia antiaggregante, non svolge un'attività superiore all'ASA. Può avere effetti tossici importanti a livello ematico ed epatico.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2015 Beers Criteria: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.13702/abstract ▪ NMMRA: http://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/MLR/A/MLR_1_1_2012_08_13_BACHYRYCZ_201509_SDC2.pdf ▪ PRISCUS list: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933536/ |
| Quali alternative | <p>Il Clopidogrel e l'ASA sono alternative di prima scelta nell'ictus e nelle arteriopatie obliteranti periferiche. Il Clopidogrel è indicato nelle seguenti situazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST in associazione con ASA (si veda lo studio CURE di Yusuf et al., 2001, nonché le Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010); - angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent (si veda lo studio PCI-CURE di Metha et al, 2001, nonché le linee guida American College of Cardiology/American Heart Association del 2005-2010, e le Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010); - terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto in associazione con ASA (si vedano gli studi COMMIT e CLARITY-TIMI e le Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010); - terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus (si vedano lo studio CAPRIE e l'analisi post hoc dello studio stesso, pubblicata nel 2004 su Stroke) <p>Alternative al Clopidogrel sono Prasugrel e Ticagrelor sulla base delle seguenti evidenze:</p> <p>Prasugrel: TRITON - TIMI 38 trial, Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010. Limitazioni d'utilizzo nei pazienti con età > 75 aa e peso corporeo inferiore a 55 Kg per elevato rischio emorragico.</p> <p>Ticagrelor: PLATO study, Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010.</p> <p>La doppia antiaggregazione con ASA e Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor (non Ticlopidina) è indicata nel paziente con sindrome coronarica acuta, anche di età > 70 anni trattato o meno con PTCA/STENT (Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010)</p> |
| Altro | <p>A meno di controindicazioni all'impiego, l'ASA dovrebbe essere usata nel trattamento di tutti i pazienti, in particolare quelli anziani, con Sindrome coronarica acuta, e proseguita indefinitamente per ridurre gli eventi vascolari (Albers CW et al.CHEST 2004;126(3-Suppl.): 483S- 512S, e Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica ESC/ EACTS 2010)</p> |

Antiarritmici

| Chinidina, Diidrochinidina | |
|-----------------------------------|--|
| Perché | Farmaco antiaritmico di classe IA. Può determinare allungamento del QT con rischio di gravi aritmie ventricolari. |
| Quali alternative | Sostituito da antiaritmici di classe IC, più sicuri (flecainide, propafenone), o di classe III, come l'amiodarone, che è l'unico che si può somministrare nella cardiopatia ischemica. |
| Altro | |

| Disopiramide | |
|---------------------|---|
| Perché | Di tutti i farmaci antiaritmici, è quello con il più potente effetto inotropo negativo; può pertanto indurre scompenso. Inoltre, ha un forte effetto anticolinergico. |
| Quali alternative | Altri antiaritmici: amiodarone quando appropriato. |
| Altro | |

Sulfaniluree

| Glibenclamide | |
|-------------------|---|
| Perché | Diverse linee-guida sconsigliano l'uso della glibenclamide nel paziente diabetico anziano per la sua lunga durata d'azione e per il maggior rischio di ipoglicemia che dovrebbe essere valutato soprattutto in anziani con disfunzione cognitiva, in quelli che si alimentano in modo irregolare e in presenza di difficoltà a riconoscere e trattare le crisi ipoglicemiche; l'OMS ritiene di non raccomandare la glibenclamide nei pazienti con età > 60 anni. |
| Quali alternative | Modifiche stili di vita (corrette scelte alimentari, attività fisica, etc.). Metformina, insulina, altri farmaci normo-glicemizzanti, a seconda delle caratteristiche del farmaco e delle relative condizioni cliniche del paziente (insufficienza renale, scompenso cardiaco, altro). Se una sulfanilurea fosse comunque di scelta nel paziente, la gliclazide può essere più sicura di altre sulfaniluree short-acting. La gliclazide, inoltre, si associa ad una morbilità e mortalità cardiovascolare inferiori. |
| Altro | <p>L'OMS ritiene di non raccomandare la glibenclamide nei pazienti con età > 60 anni. L'associazione con cotrimossazolo o chinolonici aumenta il rischio ipoglicemico determinato dalle sulfaniluree.</p> <p>Riferimenti bibliografici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2008;10(11):1128-1129; • Panel AGSBCUE. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2015; • AMD-SID. St. It. cura del diabete mellito '18; http://www.standarditaliani.it/ ; • Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al.; European DWPFP. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. <i>Diabetes Metab.</i> 2011;37 Suppl 3:S27-38; • Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H.; Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2001;17:467-473 • Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F.; Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> 2010;118:215-9. • Andersen SE, Christensen M.; Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2016; 82:1291-1302 • Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> 2006; 22:477-82. • Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. <i>Ann Intern Med</i> 2011; 154:602-13. • Campanelli CM; American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. <i>J Am Geriatr Soc</i> 2012;60: 616-631. • Forst T, Hanefeld M, Jacob S, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. <i>Diab Vasc Dis Res.</i> 2013;10:302-314 • Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. <i>Diabet Med.</i> 2013;30:1160-1171 • Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, et al. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014;16:957-962 |

Glinidi

| Repaglinide | |
|-------------------|---|
| Perché | <p>Le glinidi (in Italia è disponibile solo la repaglinide) sono farmaci insulino-secretori strutturalmente differenti dalle sulfaniluree. L'azione ipoglicemizzante (glucosio indipendente) delle glinidi è rapida e transitoria quindi particolarmente utile nel controllo della iperglicemia postprandiale. Tuttavia il rischio di ipoglicemia sembra essere superiore a quello delle sulfaniluree.</p> |
| Quali alternative | <p>Modifiche stili di vita (corrette scelte alimentari, attività fisica, etc.). Metformina, insulina, altri farmaci normo-glicemizzanti, a seconda delle caratteristiche del farmaco e delle relative condizioni cliniche del paziente (insufficienza renale, scompenso cardiaco, altro).</p> |
| Altro | <p>La possibilità di assumere le glinidi subito prima del pasto e di ometterne la somministrazione se il pasto viene saltato, ne favorisce la scelta nei soggetti regimi alimentari irregolari. Secondo alcuni autori, possono essere somministrate in pazienti con insufficienza renale (fino a 20-30 ml/min/1,73 m²), anche se l'indicazione non esiste in scheda tecnica. Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con età >75 anni, e nemmeno studi di associazione con insulina, glitazoni, sulfaniluree e acarbosio. L'uso di repaglinide potrebbe essere associato anche a una aumentata incidenza di sindrome coronarica acuta, probabilmente per un effetto sul preconditionamento ischemico; tuttavia, un ampio studio osservazionale retrospettivo non avrebbe rilevato differenze significative nei pazienti trattati con repaglinide o metformina relativamente al rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, indipendentemente dalla presenza o meno di un pregresso evento cardiaco.</p> <p>L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere aumentato e/o prolungato da: gemfibrozil, claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, trimetoprim, ciclosporina, deferasirox, clopidogrel, altri farmaci antidiabetici, inibitori delle monoaminoossidasi, betabloccanti non selettivi, ACE-inibitori, salicilati, FANS, octeotride, alcool, e steroidi anabolizzanti.</p> <p>Riferimenti bibliografici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hueb W, Uchida A, Gersh B, et al. Effect of a hypoglycemic agent on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and stable angina pectoris. <i>Coron. Artery Dis.</i> 2007;18(1):55-59. • Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. <i>Eur. Heart J.</i> 2011;32:1900-1908. • Papa G, Fedele V, Rizzo MR, et al.; Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: a randomized, open-label, two-period, cross-over trial. <i>Diabetes Care</i> 2006;29:1918-20. |

FANS (>15 giorni)

| | |
|--------|--|
| Perché | <p>Secondo il rapporto OSMED la percentuale di consumo di FANS nei pazienti anziani in Italia è del 33%. Le persone anziane sono più vulnerabili all'utilizzo prolungato di tali farmaci per una serie di fattori fra cui spicca il progressivo declino della funzione renale. La potenziale tossicità di questi farmaci è aggravata dal fatto che il loro uso è spesso inappropriato e sostenuto da una auto-prescrizione senza controllo da parte del medico. Nonostante da molto tempo fosse noto il loro potenziale tossico sul sistema cardiovascolare e renale le maggiori preoccupazioni riguardanti gli effetti tossici conseguenti al loro impiego si indirizzano comunemente al rischio di sanguinamento gastrointestinale. Quindi di seguito sono esposte le più recenti evidenze scientifiche sulla tossicità per uso prolungato di FANS su rene e sistema cardiovascolare.</p> <p>I FANS esercitano la loro azione inibendo le due isoforme dell'enzima ciclo-ossigenasi (COX-1 e COX-2). Entrambe le isoforme catalizzano la conversione di acido arachidonico in prostaglandine (PG) H₂ che sono ulteriormente modificate a livello tissutale in prostanoidi che includono prostaglandina I₂ (prostaciclina), D₂, E₂, F₂ e trombossano A₂ (TxA₂), mediatori di numerosi processi biologici.</p> <p>COX-1 è presente in molti tessuti quali miocardio, piastrine, cellule parietali gastriche e renali: regola processi cellulari quali l'aggregazione piastrinica, la trombosi, la citoprotezione gastrica ed influenza l'emodinamica renale. COX-2 è generalmente considerato un enzima inducibile, cioè non presente naturalmente a livello tissutale, ma la cui produzione viene indotta da stimoli infiammatori quali l'aterogenesi, l'ipossia, le neoplasie e lo stato infiammatorio indotto (ad es. da malattie quali la artrite reumatoide). L'inibizione di COX-2 è essenzialmente associata alla soppressione della prostaciclina che provoca vasodilatazione, inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce ed antagonizza l'aggregazione piastrinica. Le piastrine contengono solo COX-1 che converte come detto l'acido arachidonico in TxA₂, un potente agente pro-aggregante e vasocostrittore. La selettività dei vari FANS per COX-2 e COX-1 è un continuum dove molecole più recenti (anti COX-2 selettivi o coxib) evidenziano una relativa selettività COX-2 >COX-1 mentre FANS meno recenti, al contrario, mostrano una selettività COX-1 >COX-2 con frequenti overlap fra i diversi agenti. Per quanto riguarda i coxib (prevalentemente COX-2 selettivi), sono associati ad un maggiore RCV in quanto la loro inibizione sposta verso sinistra il bilancio fra fattori protrombotici ed antitrombotici inibendo la generazione di prostaciclina, ma non influenza la generazione di COX-1 indotta da TxA₂.</p> <p>Sia i FANS non selettivi sia i COX-2 selettivi favoriscono l'apoptosi cellulare, aumentano la generazione delle specie reattive di O₂ contribuendo così alla genesi di complicanze cardiovascolari come trombosi, infarto miocardico ed aritmie. La diminuita azione vasodilatatoria normalmente indotta dalle prostaglandine (in particolare PGE₂) agendo sul recettore EP₄ causa una disregolazione del tono vascolare ed appare quindi coinvolto nella patogenesi della ipertensione secondaria all'utilizzo di FANS.</p> <p><u>FANS e rene</u></p> <p>In soggetti normali la funzione renale intesa come perfusione, filtrazione glomerulare ed escrezione sodica è scarsamente sensibile alla inibizione di PG. Al contrario quando è presente una condizione di ipoperfusione od in generale una ipovolemia (ad es. da uso di diuretici, in corso di insufficienza cardiaca, di cirrosi o di sindrome nefrosica) con conseguente rilascio di sostanze ad azione vasocostrittrice (angiotensina II, norepinefrina, vasopressina ed endotelina), la generazione di PG diventa fondamentale per mantenere la perfusione renale e la filtrazione glomerulare. Una aumentata attività di questi vasocostrittori stimola la produzione renale di PGE₂</p> |
|--------|--|

| | |
|---------------|--|
| <p>Perché</p> | <p>ad opera di FANS non-selettivi o selettivi può portare ad effetti acuti quali la ritenzione di Na e di H₂O, iperK⁺, insufficienza renale acuta (AKI), necrosi papillare, nefrite interstiziale acuta o ad effetti cronici quali sindrome nefrosica, necrosi papillare cronica e nefropatia da analgesici. In particolare la presenza di uno solo dei seguenti fattori è necessaria per provocare una AKI: importante disidratazione, ridotto effettivo volume circolante ed ipercalcemia. Sia i FANS non selettivi che gli inibitori della COX-2 possono indurre ipertensione sia direttamente che antagonizzando gli effetti degli anti-ipertensivi. Tale effetto è dose dipendente, il che indica i FANS andrebbero usati, se il loro impiego appare necessario, alla più bassa dose e per il minor tempo possibile</p> <p><u>FANS e cuore</u></p> <p>Numerosi studi sia osservazionali che randomizzati hanno evidenziato come la inibizione sia di COX-1 che COX-2 da parte dei FANS è associata ad un rischio maggiore di insorgenza di un primo episodio di fibrillazione atriale. Un rischio ancora maggiore viene riportato nei pazienti anziani, nei pazienti con malattia renale cronica, artrite reumatoide o insufficienza cardiaca. I meccanismi sottostanti appaiono legati ad una ritenzione di fluidi con aumento della pressione arteriosa e conseguente aumento della pressione al termine della diastole. L'utilizzo di FANS viene altresì considerato come un fattore di rischio per l'arresto cardiaco.</p> <p>Nel 2004 rofecoxib venne ritirato dal mercato farmaceutico per un eccesso di infarto miocardico (IM) in pazienti che assumevano tale farmaco cronicamente e ad alti dosaggi. Da allora diversi lavori hanno riportato una associazione fra utilizzo di FANS e rischio di IM. Tale rischio appare stratificato a seconda della maggiore potenza di inibizione di COX-2 (rofecoxib, diclofenac e indometacina con maggiore capacità di inibizione e ibuprofene, celecoxib ed etoricoxib minore). In generale i pazienti in terapia sia con FANS COX-2 selettivi che non selettivi hanno un aumento del loro rischio relativo di sviluppare IM del 30-40%: il rischio aumenta per dosi più alte e per patologie vascolari pre-esistenti.</p> <p>FANS non selettivi e COX-2 selettivi sono responsabili di una diminuita escrezione renale di H₂O e sodio con conseguente aumentato rischio sia di scompenso cardiaco (SC) che di ospedalizzazione da SC. Il rischio aumenta all'incremento del dosaggio e per l'impiego di FANS a lunga emivita.</p> <p>In conclusione, l'impiego di FANS può avere effetti dannosi sul rene e sul sistema cardiovascolare. L'inibizione delle PG indotta dai FANS può condurre ad un aumento dei valori pressori e/o antagonizzare gli effetti di farmaci anti-ipertensivi come ACEI e ARB. Pazienti con pre-esistenti eventi cardiovascolari dovrebbero evitare l'uso di FANS, particolarmente nei 6 mesi successivi all'evento. Inoltre, pazienti anziani con ridotta riserva renale dovrebbero evitare l'uso di FANS per evitare ulteriori peggioramenti della funzione renale. In generale quando sia necessario l'utilizzo di FANS dovrebbe essere limitato nel tempo (massimo 15 giorni) ed al minor dosaggio possibile</p> |
|---------------|--|

| | |
|---------------|--|
| <p>Perché</p> | <p>Referenze bibliografiche:</p> <p>Osmed. The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National report on medicines use in Italy. 2017. Rome: Italian Medicines Agency, 2018.</p> <p>Ghosh R, Alajbegovic A and Gomes AV. NSAIDs and cardiovascular diseases: Role of reactive oxygen species. <i>Oxid Med Cell Longev</i> 2015; 2015: 536962.</p> <p>Herrera M, Yang T, Sparks MA, et al. Complex role for E-prostanoid 4 receptors in hypertension. <i>J Am Heart Assoc</i> 2019; 8: e010745.</p> <p>Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2009; 4: 1275-1283.</p> <p>Per una recente review sull'argomento vedi:</p> <p>Cabassi A, Tedeschi S, Perlini S, Verzicco I, Volpi R, Gonzi G and Del Canale S Non-steroidal anti-inflammatory drug effects on renal and cardiovascular function: from physiology to clinical practice. <i>Eur J Prev Cardiol</i> 2020; 27(8):850-867</p> |
|---------------|--|

| | |
|-------------------|---|
| Quali alternative | <p>Impiego limitato nel tempo (max 15 gg.) quando è richiesto oltre ad un effetto analgesico anche un effetto antiinfiammatorio. Quando vi è necessità di effettuare terapia antidolorifica prolungata per gravi patologie artroreumatiche (ad esempio, artrite reumatoide o spondilite anchilosante) e il paracetamolo (a dosaggi adeguati i.e. fino a 3 gr./die) non risulta sufficiente nella gestione della sintomatologia, si possono usare in alternativa e in ordine crescente di potenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Codeina + Paracetamolo • Tramadolo (da solo o con Paracetamolo) (- Mc Carbery et al. Ther Clin Risk Manag 2007;3(3):401-410; Mc CLellan K et al. Drugs 2003;63:1079- 1086); • Ossicodone (da solo o con Paracetamolo) - Coluzzi et al. Minerva Anestesiol 2005;71:451-460; Pergolizzi J et al. Consensus Statement Pain Practice 2008;8:287-313 • Morfina solfato • Idromorfone cloridrato <p>Alcune esperienze riportate in letteratura sulla terapia a lungo termine con oppioidi in pazienti anziani con dolore non neoplastico evidenziano rischi di caduta, aumento del rischio di ospedalizzazione e mortalità per tutte le cause. L'aumento dell'uso degli oppioidi negli anziani è associato a rischio di overdose, di "diversione" della terapia a conviventi e comunque ad un impiego non appropriato. Occorre quindi un corretto monitoraggio della terapia che include tali farmaci evitandone l'uso in pazienti con deficit cognitivi moderati-gravi (Makris UE et al. Management of Persistent Pain in the Older Patient A Clinical Review JAMA 312(8), 825-836, 2014).</p> <p>Nella terapia prolungata del dolore neoplastico, in alternativa od in associazione ai FANS (per brevi periodi) ed al paracetamolo, si propone l'uso dei seguenti farmaci:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tramadolo (fino ad un dolore 4 OMS) - Rodriguez Rf et al. Clin J Pain 2008;24:1-4 2. Ossicodone (da solo o con Paracetamolo) 3. Morfina solfato 4. Buprenorfina 5. Fentanyl 6. Idromorfone cloridrato <p>2-3-4-5-6 nelle varie formulazioni se dolore >4 Pergolizzi J et al. Consensus Statement Pain Practice 2008;8:287-313; Corsinovi Let al. Arch. Gerontol. and Geriatry 2009; 49(3):378-82</p> <p>Nei pazienti affetti da dolore neoplastico il trattamento del dolore episodico intenso (Breakthrough Pain) può essere attuato utilizzando Morfina solfato ad "azione pronta" oppure Fentanyl con assorbimento rapido transmucosale (orale o nasale) nelle diverse formulazioni.</p> |
|-------------------|---|

| | |
|--------------|---|
| <p>Altro</p> | <p>Un numero crescente di informazioni sull'uso corretto dei FANS è disponibile in letteratura. Per brevità, si citano le seguenti fonti:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Comunicato stampa Agenzia Europea dei Medicinali del 3/10/2006 su FANS: "...Il Comitato scientifico per le Specialità Medicinali dell'Agenzia ha avviato una revisione formale del profilo beneficio-rischio complessivo di Piroxicam". A giugno 2006 è emerso un aumentato rischio di reazioni gastrointestinali e cutanee da Piroxicam. I benefici sono superiori ai rischi solo nel trattamento sintomatico di: osteoartrite, artrite reumatoide e spondilite anchilosante(...). La prima prescrizione deve coprire solo due settimane di terapia. (BIF N.6, 2007). ▪ Comunicato AIFA settembre 2007 su revisione dell'EMA dei prodotti a base di Nimesulide: "necessità di introdurre limitazioni d'uso del farmaco per il rischio di possibili eventi avversi a carico del fegato: limitare l'uso a non più di 15 giorni; confezioni con non più di 30 compresse o bustine". ▪ Comunicato Stampa dell'Agenzia Europea dei Medicinali sulla revisione di sicurezza di Nimesulide del 23/06/2011: "Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso che i benefici dei medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide continuano a superare i loro rischi nel trattamento dei pazienti con dolore acuto e dismenorrea primaria. Tuttavia, questi medicinali non devono più essere usati per il trattamento sintomatico dell'osteoartrite. Nimesulide è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS) che è stato usato per il trattamento del dolore acuto, dell'osteoartrite dolorosa e della dismenorrea primaria". ▪ Le linee-guida emanate dall'America College of Physician e dell'American Pain Society sulla gestione della lombalgia: come farmaci di prima scelta: Paracetamolo e FANS in base alla gravità del dolore e della disabilità. Paracetamolo: a fronte di un minore effetto analgesico presenta tuttavia un migliore profilo di tollerabilità ed un più basso costo rispetto ai FANS (Chou et al., Ann Int Med 2007; 147: 478-491; Saitz, Journal Watch General Medicine, Oct 25, 2007). ▪ Linee Guida EULAR (European League Against Rheumatism) del 2003: "Il farmaco di elezione nel trattamento del dolore da osteoartrosi rimane il Paracetamolo; i FANS, selettivi e non, possono essere utilizzati nei pazienti non responsivi al Paracetamolo e/o che presentano un episodio infiammatorio in corso". Il Paracetamolo è il farmaco da considerare come prima scelta per il trattamento del dolore nell'osteoartrosi. Se efficace, può essere continuato nel tempo a dosi \leq 3 gr/die. ▪ Reports della European Medicines Agency (EMA) sui FANS; ▪ European Medicines Agency. Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). 2006; ▪ European Medicines Agency. Assessment report for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. 2012 ▪ European Medicines Agency. Assessment report for diclofenac containing medicinal products (systemic formulations). 25 September 2013 ▪ European Medicines Agency. Ibuprofen and dexibuprofen-containing medicines. 2015 |
|--------------|---|

| Indometacina | |
|---------------------|--|
| Perché | Di tutti i FANS, è il farmaco che determina maggiori effetti collaterali a carico del SNC. |
| Quali alternative | Altri FANS. |
| Altro | |

| Ketorolac iniettabile (max 2 gg) | |
|---|--|
| Perché | Il ketorolac-trometamina ha un "ristretto margine terapeutico" e il rapporto beneficio/rischio è positivo solo per l'uso a breve termine/acuto nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (dolore post-operatorio e colica renale) raccomandando che il trattamento sia iniziato solo in ospedale. La forma iniettiva del farmaco è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (massimo due giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato- severo o del dolore da coliche renali; quale complemento ad un analgesico oppiaceo nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso. (Dalla circolare AIFA Maggio 2007). |
| Quali alternative | Attenersi ad un uso non superiore a 2gg. In alternativa, usare altri FANS iniettabili con un profilo rischio/beneficio migliore, quale il diclofenac, oppure usare la morfina. |
| Altro | Evidenze epidemiologiche suggeriscono che Ketorolac può essere associato ad un elevato rischio di tossicità gastrointestinale, rispetto ad altri FANS, soprattutto quando usato al di fuori delle indicazioni autorizzate e/o per prolungati periodi. |

Anti-Parkinson

| Orfenadrina cloridrato | |
|-------------------------------|---|
| Perché | Il farmaco determina effetti sedativi e anticolinergici più di altri farmaci alternativi. |
| Quali alternative | Altri farmaci anticolinergici. |
| Altro | |

| Clonidina (comprese) | |
|-----------------------------|---|
| Perché | La clonidina in compresse determina sia una potenziale ipotensione ortostatica che reazioni avverse a livello del SNC. |
| Quali alternative | Altri farmaci anti-ipertensivi non ad azione centrale, escluso calcio-antagonisti a breve durata d'azione. |
| Altro | <p>Con l'invecchiamento, il rischio cerebrovascolare diviene prevalente rispetto a quello cardiovascolare. Nei pazienti anziani con storia di ictus la terapia antipertensiva (target < 130/80) è in grado di ridurre drasticamente le recidive ictali ed il rischio di eventi cardiaci associati.</p> <p>Obiettivo: miglior controllo possibile dell'ipertensione arteriosa con l'utilizzo preferenziale di farmaci che agiscono sul sistema renina/angiotensina, calcio-antagonisti e diuretici (per maggiori informazioni, vedere studi già pubblicati PROGRESS, MOSES, SCOPE, HOPE, ONTARGET) (2007 <i>ESH/ESG Hypertension Guidelines, J. Hypertens</i> 2007;25:1105-1187). Nello studio HYVET (Beckett et al. <i>NEJM</i> 2008; 358: 1887-1898) è stata dimostrata per la prima volta in una popolazione di soggetti di età > 80 anni una riduzione significativa di mortalità totale, di ictus fatale e di scompenso cardiaco nel gruppo in terapia con perindopril/indapamide (studio di 1,8 anni con randomizzazione in doppio cieco dei pazienti trattati con placebo o indapamide +/- perindopril).</p> <p>Se l'utilizzo di un farmaco ad azione centrale è necessario, comunque di seconda scelta ed in associazione, considerare Moxonidina cpr 0.2-0.4 mg (agonista selettivo recettori imidazolinici + agonista α_2 recettori centrali--buon profilo metabolico) - Topaletal. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> 2006;6:343-348.</p> |

| Metildopa | |
|-------------------|---|
| Perché | Può causare numerosi effetti avversi, quali sedazione, bradicardia, ipotensione, sincope; può esacerbare la depressione nei pazienti anziani. |
| Quali alternative | Altri farmaci anti-ipertensivi non ad azione centrale, escluso calcio-antagonisti a breve durata d'azione. |
| Altro | La Metildopa trova ormai solo indicazione nella ipertensione in gravidanza (Ghanem et al. <i>Cardiovasc Ther</i> 2008,26(1):38-49). |

Nifedipina (a breve durata di azione)

| | |
|-------------------|--|
| Perché | Può causare ipotensione posturale, infarto del miocardio e stroke. |
| Quali alternative | Altri farmaci anti-ipertensivi non ad azione centrale. Nelle urgenze ipertensive si consiglia l'uso di Captopril 25-50 mg o di Nifedipina Retard 20 mg (Dutch guideline for the management of hypertensive crisis -- 2010 revision. Neth J Med. 2011 May ;69(5):248-55). |
| Altro | |

Spironolattone (>25mg/die)

| | |
|-------------------|---|
| Perché | Nei pazienti scompensati con disfunzione sistolica moderata-severa l'aggiunta di piccole (12.5-25 mg) dosi di spironolattone alla terapia convenzionale con ACE-inibitori, diuretici dell'ansa e Beta-Bloccanti riduce mortalità e riospedalizzazione. Considerato anche che il rischio di iperpotassiemia e' piu' alto nei pazienti anziani, specialmente se la dose usata supera i 25mg/die, o se e' associato a FANS, ACE-inibitori, sartani, o potassio, si raccomanda che i pazienti siano messi in terapia solo se i valori di creatinina sono < a 2.0 mg% e/o se i valori di K+ sono <5 mEq/L, e sempre in associazione a diuretici dell'ansa. Si raccomanda comunque in tutti i pazienti anziani un attento monitoraggio dei valori di K+ (2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. Circulation.2009;119:e391-e479.). |
| Quali alternative | Considerare farmaci alternativi relativamente all'indicazione d'uso (Amiloride, Triamterene). |
| Altro | |

Sistema endocrino

| Estrogeni (sistemici) | |
|------------------------------|---|
| Perché | Evidenza di effetti carcinogeni potenziali e assenza di effetto cardioprotettivo nelle pazienti anziane. |
| Quali alternative | Trattamenti specifici per osteoporosi. Trattamenti topici (applicazioni vaginali) sono considerati efficienti e più sicuri. |
| Altro | |

| Metiltestosterone | |
|--------------------------|---|
| Perché | Può causare ipertrofia prostatica e problemi cardiaci. Da evitare a meno di diagnosi di ipogonadismo con sintomi clinici. |
| Quali alternative | |
| Altro | |

Sistema nervoso centrale

| Amitriptilina | |
|----------------------|--|
| Perché | L'amitriptilina ha una elevata azione anticolinergica (costipazione, ritenzione urinaria, confusione, problemi alla vista). Determina inoltre ipotensione ortostatica, eccessiva sedazione e aritmia cardiaca. |
| Quali alternative | Inibitori della serotonina (SSRIs), Inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRIs). |
| Altro | Gli SSRI sono al momento considerati i farmaci di prima scelta nel trattamento della depressione negli anziani. Sertalina e Citalopram appaiono i composti dal profilo più favorevole per quanto concerne le interazioni, e si caratterizzano pertanto per una buona maneggevolezza nei pazienti anziani trattati con politerapie. |

Citalopram (>20mg/die)

| | |
|-------------------|--|
| Perché | Come da indicazioni approvate dagli enti regolatori e contenute nel foglietto illustrativo del farmaco, nei pazienti sopra i 65 anni di età deve essere somministrata metà della dose raccomandata (>20 mg/die). Il farmaco presenta una cinetica lineare per cui i livelli plasmatici si incrementano in modo proporzionale all'incremento dei dosaggi; inoltre, la cinetica del farmaco risulta correlata all'età. |
| Quali alternative | Inibitori della serotonina (SSRIs), inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRIs). |
| Altro | Nella nota informativa AIFA sulla riduzione del dosaggio dell'escitalopram negli anziani (vedi successivamente), viene ulteriormente enfatizzato di ridurre la dose di citalopram negli anziani perchè ne è un racemo, e quindi suscettibile delle stesse effetti dannosi. |

Clomipramina, Imipramina, Nortriptilina, Trimipramina

| | |
|-------------------|---|
| Perché | Effetti secondari anticolinergici importanti sia a livello centrale sia a livello periferico. |
| Quali alternative | Inibitori della serotonina (SSRIs), inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRIs). |
| Altro | |

Escitalopram (>10mg/die)

| | |
|-------------------|---|
| Perché | E' associato ad un prolungamento dose dipendente dell'intervallo QT. La recente nota informativa AIFA, in accordo con quella delle autorità regolatorie europee, ha ridotto la dose massima nel paziente anziano a 10mg/die. |
| Quali alternative | Inibitori della serotonina (SSRIs), inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRIs). |
| Altro | Recenti studi hanno identificato casi di prolungamento del QT e di aritmie ventricolari, inclusa la Torsione di Punta, associati all'uso di escitalopram. Per tale motivo, la dose massima nel paziente anziano è stata ridotta; inoltre, si raccomanda cautela con i pazienti a più alto rischio di sviluppare torsione di punta. Escitalopram è controindicato nei pazienti affetti da un noto prolungamento del QT o da sindrome congenita del QT lungo, e in associazione ad altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT. |

Farmaci a carico del SSN il cui utilizzo risulta essere raramente appropriato

Antibiotici

| Fluorchinoloni | |
|--------------------|--|
| Perché | Nell'anziano sono state segnalate reazioni avverse invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti a carico del SNC (allucinazioni, vertigini, abbassamento della soglia epilettogena) ed a carico dell'apparato tendineo (tendiniti, rottura). |
| Quando appropriato | Nelle seguenti condizioni quando, per motivi legati ad allergia accertata, non sussistono alternative ad altre molecole: cistite acuta e recidiva di cistite, esacerbazione acuta di bronchite cronica, sinusite acuta, otite media acuta. |
| Quali alternative | Fosfomicina per os (limitatamente alle cistiti), macrolidi (vie aeree e otosinusiti), amoxicillina o, se necessario, amoxicillina/clavulanato (ogni indicazione), tetracicline (vie aeree, cute) |
| Altro | <p>Altri effetti collaterali attribuibili a questa classe rivestono particolare gravità nell'anziano. La colite da <i>Clostridium difficile</i> indotta dai fluorochinoloni comporta gravi quadri nell'anziano.</p> <p>Le interazioni dei fluorochinoloni con farmaci di uso comune nell'anziano rappresentano rischi ulteriori: allungamento del QTc con antiaritmici, ipoglicemie gravi con ipoglicemizzanti orali, prolungamento del tempo di protrombina con warfarin, tossicità da teofillina.</p> <ol style="list-style-type: none">1) Goodman e Gilman's "The pharmacological basis of therapeutics" thirteenth edition 2018 McGraw Hill Education2) Mandell, Douglas and Bennett's "Principle and practice of Infectious Diseases" eighth edition 2015 Elsevier3) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products4) https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluoroquinolo-2 |

Anti-depressivi

| Fluoxetina | |
|--------------------|---|
| Perché | Lunga emivita e rischio elevato di determinare eccessiva stimolazione centrale, disturbi del sonno ed agitazione. Cinetica non lineare, un incremento del dosaggio produce incrementi sproporzionatamente elevati nei livelli plasmatici, perchè il composto inibisce il suo stesso metabolismo a livello del CYP2D6. Nei soggetti anziani si sono riscontrati dopo somministrazione prolungata del farmaco a dose fissa, livelli plasmatici di fluoxetina 1,3 volte più elevati rispetto a volontari sani giovani. (Goodnick e Goldstein,1998). Gli SSRI possono aumentare il rischio di sviluppare osteoporosi. |
| Quando appropriato | Nel caso in cui il paziente non è reattivo ad altri SSRI. |
| Quali alternative | SSRI ad emivita più breve, inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRIs). |
| Altro | |

| Fluvoxamina | |
|--------------------|--|
| Perché | Nei soggetti anziani si osserva una diminuita clearance. Dosaggi iniziali e di mantenimento devono essere adeguatamente aggiustati e monitorati. Interazione con terapia anticoagulante orale ed antidiabetici orali. Nell'anziano porre attenzione alla prescrizione in associazione con Benzodiazepina, R.C.P. del prodotto, AIFA,2017 |
| Quando appropriato | La fluvoxamina presenta un'elevata tollerabilità e sicurezza, e quindi è considerata una alternativa terapeutica in caso di disturbo di panico e disturbo d'ansia sociale. Tuttavia, l'estesa interazione con il sistema enzimatico CYP450 ne può limitare l'uso negli anziani o nei pazienti con comorbidità mediche. (<i>Expert Opin Drug Metab Toxicol.</i> 2015 Apr;11(4):649-60) |
| Quali alternative | Altri SSRI. Inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRI). "La strategia di passaggio da paroxetina o fluvoxamina a sertralina potrebbe essere efficace e ben tollerata nei pazienti con disturbo depressivo maggiore non trattato o intollerante al trattamento". (Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012 Aug 7;38(2):223-7) |
| Altro | |

Paroxetina

| | |
|--------------------|--|
| Perché | <p>Rischio di aumento della concentrazione plasmatica se prescritto in associazione con certi farmaci (Tioridazina, Pimozide, Tamoxifene ed alcuni antidepressivi triciclici). Interazione con Terapia Anticoagulante Orale.</p> <p>Metabolismo epatico ed interazioni citocromiali (CYP2D6)..</p> <p>Eventi avversi anticolinergici. “Gli anziani sono particolarmente suscettibili alla tossicità neurologica dei farmaci anticolinergici (vertigini, sincope, sonnolenza, confusione mentale, ma anche irritabilità, discinesie ed insonnia). Farmaci con attività anticolinergica sono assunti dal 90% degli ultra 75 anni nella popolazione generale”. Paroxetina ++/+++ attività colinergica intrinseca.</p> <p>Evitare l’associazione con Metoprololo (riduzione dell’indice terapeutico del metoprololo nella insufficienza cardiaca).</p> <p>Uso concomitante con ASA, FANS e COX2 può aumentare il rischio emorragico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Focus Farmacovigilanza 2017; 97(6):1 • R.C.P. del prodotto, AIFA,2017 • J Am Geriatr Soc. 2014; 62:1916-22. |
| Quando appropriato | |
| Quali alternative | Altri SSRI. Inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRI). |
| Altro | |

Inibitori della Pompa Protonica (uso ≥12 mesi)

Perché

Nonostante l'uso sia regolato da note ministeriali dell'AIFA (48/1) sono ampiamente utilizzati anche per indicazioni non registrate, talvolta inappropriate ed ingiustificate. Vi sono patologie come la dispepsia, la MRGE (soprattutto NERD: *malattia da reflusso non erosiva*) e la gastroprotezione, per le quali i dati di letteratura non sono univoci con conseguenti raccomandazioni non uniformi.

Nella Dispepsia i PPI non risultano più efficaci rispetto al placebo e pertanto non sono indicati; è comunque mandatorio in tali pazienti (> 50 aa) escludere preliminarmente una patologia organica ® EGDS.

L'ASA nella prevenzione primaria cardiovascolare ha mostrato un incremento del rischio assoluto per ulcera e sanguinamento grave molto modesto (0,1% e 0,6%).

Non esistono evidenze conclusive per raccomandare l'uso di PPI per la prevenzione primaria del danno gastrointestinale da steroidi, da anticoagulanti orali, da eparine, da bifosfonati e da chemioterapici (anche se in associazione).

Gli H2-antagonisti, pur essendosi dimostrati superiori al placebo nella terapia della MRGE e nella gastroprotezione primaria (follow-up ≤1 anno), presentano vantaggi modesti in relazione al fenomeno della tachifilassi che ne invalida l'impiego long-term.

L'infezione da *Helicobacter Pylori* va ricercata e trattata in tutti i pazienti con ulcera peptica, in quelli che richiedono terapie con PPI > 6 settimane o che devono intraprendere una terapia antiaggregante con ASA.

Dosi standard dei vari PPI producono gradi comparabili di guarigione e remissione delle patologie acido-correlate e pertanto non esistono evidenze che mostrino differenze di efficacia antisecretiva e sicurezza tra le varie molecole disponibili anche in termini di interazione farmacologica.

L'utilizzo protratto dei PPI (+360 gg), inoltre, è associato ad un aumentato rischio di effetti avversi di rilevanza clinica significativa che vengono di seguito riportati:

- frattura d'anca
- incremento recidiva ischemica miocardica nel pz in tratt con Clopidrogel
- interazioni farmacologiche avverse nel paziente politrattato
- miopatia
- infezione enteriche (*Clostridium d.*, SIBO)
- infezioni respiratorie
- poliposi gastrica
- carcinoma gastrico (NET) e del colon
- nefrite interstiziale
- colite microscopica

(Tauseef Ali, David N.R., William M.T. *Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors*. Am J of Med, 2009; Lodato F. et al. *Adverse effects of proton pump inhibitors*. Best Practice & Clinical Gastroenterol, 2010 (24); 193-201; Batuwitige BT, Kingham JHC, Morgan NE, Bardett RL. *Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care*. Postgrad Med J 2007;93:66-8)

| | |
|---------------------------|--|
| <p>Quando appropriato</p> | <p>DISPEPSIA.</p> <p>Mai</p> <p>(New Zealand Guidelines Group “<i>Management of Dyspepsia and Heartburn</i>”. Evidence Based best practice Guideline www.nzgg.org.nz , 2004)</p> <p>MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO</p> <p>La terapia continuativa con dosi standard è consigliabile nei pazienti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esofagite severa (grado C e D) documentato alla EGDS. • Esofago di Barrett. <p>Frequenti recidive della sintomatologia, tipica o atipica, con associata esofagite documentata ad un controllo endoscopico successivo nonostante la terapia con PPI (utile in questo caso la gestione in collaborazione con lo specialista gastroenterologo).</p> <p>(University of Michigan Health System, “<i>Management of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Guidelines for Clinical Care</i>”, 2010; De Vault KR, Castell DO. <i>Updated Guidelines for the diagnosis and treatment of Gastroesophageal reflux disease</i> Am J Gastroenterol 2007; 100: 190-200)</p> <p>ULCERA PEPTICA</p> <p>Nei casi infrequenti di ulcera peptica (gastrica/duodenale) HP-negativa e nella quale un controllo endoscopico successivo abbia documentato la mancata guarigione nonostante terapia con PPI.</p> <p>GASTROPROTEZIONE</p> <p>Prevenzione primaria del danno gastrointestinale da FANS/ASA</p> <p>All'interno dei criteri fissati dalla nota 1, risulta razionale una valutazione caso per caso in relazione al rischio di base del paziente.</p> <p>Prevenzione secondaria del danno gastrointestinale da FANS/ASA.</p> <p>Nei pazienti H. pylori negativi con precedente ulcera peptica complicata.</p> <p>(Sung JJ., Lau JY, Ching JY, et al. <i>Continuation of Low-Dose Aspirin Therapy in Peptic Ulcer Bleeding. A Randomized Trial.</i> Ann Intern Med. 2010;152:1-9)</p> |
| <p>Quali alternative</p> | <p>DISPEPSIA.</p> <p>Rassicurazione, informazione sui comportamenti a rischio e counselling del paziente. Approcci rivolti a migliorare lo stato emotivo del paziente.</p> <p>Altri trattamenti (es procinetici, antiacidi, ansiolitici/antidepressivi).</p> <p>MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO</p> <p>Antiacidi: alginati, magaldrato (specie se coesiste reflusso biliare duodeno-gastrico).</p> <p>ULCERA PEPTICA: Antiacidi.</p> <p>GASTROPROTEZIONE: Antiacidi. Misoprostolo (frequenti effetti collaterali: crampi addominali, diarrea).</p> |

| | |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">Altro</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Indicazioni inappropriate (es dispepsia); ▪ Malassorbimento di vitamina B12, ferro e calcio; ▪ Riduzione assorbimento tiroxina; ▪ Ipocloridria gastrica; ▪ Aumento progressione dell'atrofia/metaplasia gastrica (specie se in presenza di infezione da Helicobacter Pylori); ▪ Riduzione dell'attività antiaggregante della terapia con Clopidogrel; <p>(Liwanpo L, Hershman J. M. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 23 (2009) 781-792; Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 639-47; Savarino V. PPI: safety profile. Pharmacol Res 2009; 59: 135; Wayne A., Murray KT., Griffin MR, et al. Outcomes With Concurrent Use of Clopidogrel and Proton-Pump Inhibitors. A Cohort Study. Ann Intern Med. 2010;152:337-345)</p> |
|--|--|

| Teofillina | |
|--------------------|---|
| Perché | Aumentato rischio di effetti stimolanti al SNC. Nell'anziano si assiste ad una riduzione della clearance epatica della Teofillina con aumentato rischio di accumulo e di tossicità dose dipendente. |
| Quando appropriato | L'importanza della teofillina come broncodilatatore si è notevolmente ridotta ed attualmente trova indicazione solo nei BPCO "non responder" agli altri farmaci e/o nell'asma grave. |
| Quali alternative | Beta 2-agonisti (SABA/LABA) e antimuscarinici (SAMA/LAMA) |
| Altro | <p>La Teofillina ha una ristretta finestra terapeutica e le concentrazioni plasmatiche andrebbero controllate frequentemente. Gli effetti terapeutici e tossici sono ben correlati alla concentrazione plasmatica. Effetti terapeutici fra 5 e 20 mg/L. Nausea, vomito, anoressia, disturbi addominali, cefalea e ansietà diventano comuni sopra i 20 mg/L. Livelli superiori a 40 mg/L possono provocare aritmie e sintomi neurologici.</p> <p>1) Linee guida GOLD 2017 (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) 2) Linee guida GINA 2017 per ASMA (Global Initiative for Asthma) (www.ginasthma.org) 3) Tsiu SJ ; Self TH ; Burns R. Theophylline toxicity: Update. Ann. Allergy 1990 ; 64:241-257 4) Chrystyn H ; Mulley BA ; Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. BMJ 1988 ;297(6662):1506-1510 5) Kew KM ; Mavargames C ; Walters JA. Long acting Beta 2 agonists for chronic obstructive pulmonary disease. COCHRANE Database. Syst Rev 2013 10(10) 6) Marciniuk DD ; Goodridge D ; Hernandez P . Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Can Resp J 2011;18(2): 69-78</p> |

Farmaci a carico del SSN il cui utilizzo risulta essere appropriato solo per alcune condizioni

Antiaggreganti

| Prasugrel | |
|--------------------|---|
| Perché | Aumentato rischio di sanguinamento in età avanzata. In pazienti ad alto rischio (infarto pregresso, diabete) i benefici del farmaco possono giustificare i rischi associati. Da usare con cautela in soggetti di età maggiore o uguale a 75 anni. |
| Quando appropriato | Indicazione da Piano Terapeutico Regionale negli Infarti STE, nelle SCA-NSTE a rischio elevatissimo e nelle SCA-NSTE a rischio elevato con rischio ischemico particolarmente elevato e rischio emorragico basso, nelle trombosi di stent o già trattati con clopidogrel al momento dello SCA. |
| Quali alternative | Ticagrelor, farmaco di nuova generazione, con le stesse indicazioni del prasugrel in piano terapeutico. |
| Altro | Consigliata una dose di mantenimento di 5 mg/die nei pazienti con età superiore ai 65 anni o con peso inferiore ai 60 Kg. |

| Amiodarone, Dronedaron, Flecainide, Propafenone, Sotalolo | |
|---|--|
| Perché | <p>È opportuno che l'utilizzo dei farmaci antiarritmici, nella pratica clinica ambulatoriale, venga limitato ai casi di prescrizione specialistica in quanto l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci appare limitata. Possono infatti causare gravi effetti indesiderati talvolta mortali.</p> <p>Effetto proaritmico: allungamento QT e torsione di punta associati all'uso di amiodarone, sotalolo e chinidina; sincronizzazione a flutter atriale e talora conduzione 1:1 associati all'uso di propafenone e flecainide; effetto inotropo negativo associati all'uso di sotalolo, flecainide, propafenone e procainamide; bradiaritmie associati all'uso di tutti i farmaci.</p> |
| Quando appropriato | <p>Amiodarone</p> <p>In corso di fibrillazione atriale (FA): Per ripristino ritmo sinusale in presenza di cardiopatia strutturale: FA + Ipertensione con LVH; FA + coronaropatia; FA + insufficienza cardiocircolatoria (<i>Zimetbaum N Engl J Med 2007;356:935-941</i>)</p> <p>Per controllo frequenza cardiaca: seconda scelta dopo b-bloccanti, Ca-antagonisti non diidropiridinici, digitale. (ESC guidelines Atrial Fibrillation 2010e Wann et al. Guidelines focused Update : atrial fibrillation Heart Rhythm, vol 8, No 1, January 2011)</p> <p>In corso di aritmie ventricolari complesse in pazienti con scompenso cardiaco (classe NYHA II -> IV), in portatori di defibrillatore automatico impiantabile per la riduzione del carico aritmico (AHA/ ACC - ESC guidelines Heart Failure). Dosaggio massimo indicato nell'anziano: 200 mg/die. E' necessaria una valutazione preliminare all'inizio della terapia della funzione epatica e di quella tiroidea.</p> <p>Flecainide, Propafenone (Classe 1C) In corso di fibrillazione atriale: ripristino e mantenimento ritmo sinusale in assenza di cardiopatia strutturale. Controindicati in HF e CAD, in presenza di disturbi della conduzione elettrica, se Cl. Creat. < 50 ml/min.</p> |
| Quali alternative | <p>Nell'ambito della gestione della fibrillazione atriale, la strategia di Controllo della Frequenza Cardiaca nell'anziano appare preferibile alla strategia di Controllo del Ritmo con antiarritmici (studi PIAF, AFFIRM, RACE, STAF, HOT CAFE', AF-CHF bibl. ESC guidelines 2011).</p> <p>Betabloccanti, calcioantagonisti e digitale. I pazienti con fibrillazione atriale asintomatica o scarsamente sintomatica si giovano del controllo della frequenza ventricolare con farmaci più sicuri degli antiarritmici.</p> <p>Ablazione transcateretere mediante radiofrequenza o crioablazione. La strategia di Controllo del Ritmo è da riservare ai pazienti sintomatici, in assenza di cardiopatia organica, (generalmente con età inferiore a 75 anni) che recidivano nonostante il trattamento con antiarritmici e cardioversione elettrica esterna.</p> |
| Altro | |

| Sertralina | |
|--------------------|--|
| Perché | <p>Esacerbazione o causa di sindromi di inappropriata secrezione di ADH (ormone antidiuretico) o iponatremia.</p> <p>Interazione con forti inibitori del citocromo CYP2C19: Omeprazolo, Lansoprazolo, Pantoprazolo, Rabeprazolo, Fluoxetina e Fluvoxamina). Non utilizzare nella grave insufficienza epatica.</p> <p>R.C.P. del prodotto, AIFA, 2017.</p> |
| Quando appropriato | Di prima scelta negli esiti di stroke. |
| Quali alternative | Altri SSRI. Inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRI). |
| Altro | <p>“Senza entrare nel complesso dettaglio delle interazioni di ciascun farmaco con le diverse isoforme del CYP-450, in caso di politerapie con farmaci particolarmente interagenti è opportuno privilegiare gli antidepressivi con minor grado di inibizione su questo sistema enzimatico, ossia citalopram, sertralina ed escitalopram.”. (Scapicchio, G Gerontol 2007;55:27-30)</p> <p>“Evidenze limitate suggeriscono che, per alcuni pazienti anziani, la mirtazapina può essere preferibile alla sertralina per il trattamento della depressione, e può anche essere più conveniente nel rapporto costo-efficacia nei pazienti che hanno la demenza. La scelta dipende fortemente dalle comorbidità individuali e dalla presenza di poliprescrizioni. Se necessario, la sertralina può essere scalata in dosaggio in mirtazapina”. (Psychiatr Danub. 2013 Sep;25 Suppl 2:S286-90)</p> <p>La Sertralina ha elevata efficacia nel trattamento della depressione nell'anziano, spesso quando è associata ad una componente ansiosa e con il suo profilo di tollerabilità molto favorevole, che le consente di essere impiegata in sicurezza anche in pazienti con disfunzioni cardiache e renali. (Schneider LS, Nelson JC, Clary CM et al. Am J Psychiatry 2003;160:1277-1285; Vampini C, Bellantuono C. La terapia dell'ansia e della depressione nell'anziano. NOV 2007;1:7-46)</p> |

| Duloxetina | |
|--------------------|---|
| Perché | <p>Esacerbazione o causa di sindromi di inappropriata secrezione di ADH (ormone antidiuretico) o iponatremia.</p> <p>Non associare a Fluvoxamina e Ciprofloxacina (aumento di concentrazione plasmatica di Duloxetina).</p> <p>Cautela nell'associazione con benzodiazepine, antipsicotici, fenobarbitale, antiH1 e triptani. (R.C.P. del prodotto, AIFA, 2017)</p> |
| Quando appropriato | |
| Quali alternative | Altri SSRI. Inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRI). Bupropione, Trazodone, |
| Altro | <p>Nell'anziano, l'iponatremia da antidepressivi è frequente. Sulla base della maggior parte dei casi e negli studi clinici che hanno valutato gli anziani, fra i farmaci maggiormente coinvolti abbiamo gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, gli inibitori della ricaptazione della serotonina/noradrenalina e mirtazapina; meno spesso, bupropione, trazodone e antidepressivi triciclici. Il bupropione può essere l'antidepressivo più appropriato per anziani a rischio di iponatremia indotta da antidepressivi. (Consult Pharm. 2016 Mar;31(3):139-50)</p> |

Venlafaxina

| | |
|--------------------|---|
| Perché | <p>Aumentato rischio di mortalità, suicidio, ictus, seisure, sanguinamento gastro-intestinale, cadute e fratture.</p> <p>Valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio prima di prescrivere in anziano ad alto rischio di grave aritmia cardiaca.</p> <p>Considerare l'anamnesi remota per convulsioni e cautela negli anziani predisposti a sanguinamento gastro-intestinale (compresi quelli in terapia anticoagulante orale o con ASA).</p> <p>Il 10 % dei trattati sviluppa "bocca secca".</p> <p>Entro le prime settimane di trattamento possono verificarsi acatisia, cioè irrequietezza soggettiva spiacevole accompagnata da incapacità del pz. a stare seduto od immobile; rialzi della pressione arteriosa.</p> |
| Quando appropriato | |
| Quali alternative | Altri SSRI. Inibitori selettivi della serotonina e della noradrenalina (SNRI) |
| Altro | <p>L'iponatriemia è un effetto collaterale potenzialmente pericoloso degli antidepressivi, e non è esclusivo degli SSRI. L'evidenza attuale suggerisce un rischio relativamente più elevato di iponatriemia con gli SSRI e la venlafaxina, specialmente se combinati con fattori di rischio per i pazienti. I rischi associati con la mirtazapina sono moderati, tale da essere ritenuta come l'antidepressivo alternativo per i pazienti con (un aumento del rischio di) iponatremia. (Psychosomatics. 2014 Nov-Dec;55(6):536-47)</p> |

Sulfaniluree

Gliclazide, Glimepiride, Glipizide, Gliquidone

| | |
|--------------------|--|
| Perché | <p>Le sulfaniluree agiscono stimolando la secrezione insulinica in maniera glucosio-indipendente. Si tratta di una classe eterogenea di molecole con diversa emivita e metabolismo; le sulfaniluree determinano un aumento ponderale e accentuano il fenomeno dell'esaurimento delle beta-cellule, conducendo più velocemente al fallimento terapeutico rispetto ad altre classi di farmaci. Possono provocare ipoglicemia e tale peculiarità ne controindica l'utilizzo nel paziente anziano, nel quale un evento ipoglicemico può avere conseguenze rilevanti e nefaste (crisi anginose, aritmie, cadute, morte). La probabilità di incorrere in ipoglicemie e ipoglicemie severe è diversa a seconda della sulfanilurea usata, massima per la glibenclamide (vedasi scheda specifica sul farmaco nella categoria "farmaci da evitare") e minima per gliclazide; quest'ultima è quindi da preferire se la scelta terapeutica è la sulfanilurea, in modo particolare per la formulazione RM. Nel 2013 la gliclazide ha sostituito la glibenclamide nella lista dei farmaci essenziali periodicamente redatta dall'OMS.</p> <p>Dibattuta e controversa è la questione se le sulfaniluree possano aumentare il rischio di incorrere in eventi cardiovascolari e morte, ipotesi sostenuta dalla presenza di specifici recettori miocardici e vascolari che, interagendo con il farmaco, potrebbero determinare svariati effetti negativi. A fronte di studi osservazionali retrospettivi e revisioni sistematiche che indicherebbero un aumentato rischio, esistono altri e numerosi dati che non lo evidenziano. Le varie molecole differiscono tra loro per affinità miocardica, e questo potrebbe tradursi in differenze di sicurezza cardiovascolare: negli studi osservazionali, la gliclazide si associa ad una morbilità e mortalità cardiovascolare inferiore, e la glibenclamide ad una morbilità e mortalità più elevate, rispetto alle altre molecole della classe. L'associazione con cotrimossazolo o chinolonici aumenta il rischio ipoglicemico determinato dalle sulfaniluree.</p> |
| Quando appropriato | In tutte quelle situazioni in cui non possono essere utilizzate la metformina o gli altri farmaci ipo/normoglicemizzanti, monitorando il rischio ipoglicemico. |
| Quali alternative | Modifiche stili di vita (corrette scelte alimentari, attività fisica, etc.). Metformina, insulina, altri farmaci normo-glicemizzanti, a seconda delle caratteristiche del farmaco e delle relative condizioni cliniche del paziente (insufficienza renale, scompenso cardiaco, altro). |

| | |
|-------|---|
| Altro | <p>Riferimenti bibliografici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2008;10(11):1128-1129. • Panel AGSBCUE. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2015. • AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2016; http://www.standarditaliani.it/. • Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al.; European DWPFP. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. <i>Diabetes Metab.</i> 2011;37 Suppl 3:S27-38. • Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2001;17:467-473. • Greco D, Pisciotto M, Gambina F, Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> 2010;118:215-9. • Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2016; 82:1291-1302. • Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> 2006; 22:477-82. • Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. <i>Ann Intern Med</i> 2011; 154:602-13. • Campanelli CM; American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. <i>J. Am. Geriatr. Soc.</i> 2012;60: 616-631103. • Forst T, Hanefeld M, Jacob S, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. <i>Diab Vasc Dis Res.</i> 2013;10:302-314. • Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. <i>Diabet Med.</i> 2013;30:1160-1171. • Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, et al. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014;16:957-962. |
|-------|---|

Analoghi di glucagon-like peptide-1 (GPL-1)

| Dulaglutide, Exenatide, Exenatide LAR, Liraglutide, Lixisenatide | |
|--|--|
| Perchè | Al momento attuale in Italia sono disponibili dulaglutide, exenatide, exenatide LAR, liraglutide, e lixisenatide, tutti da somministrare per via sottocutanea, a cadenza quotidiana o settimanale. Anche se l'uso degli analoghi del GLP-1 consente di minimizzare il rischio di ipoglicemia e potrebbe influire favorevolmente sull'incidenza di eventi cardiovascolari, l'esperienza clinica di trattamento farmacologico con analoghi / agonisti del GLP-1 in persone diabetiche anziane è limitata ed consigliabile particolare cautela per i soggetti ultrasessantenni; il calo ponderale che spesso si associa all'uso di questi farmaci non è infatti un obiettivo primario né sicuramente sempre vantaggioso nel soggetto anziano; inoltre gli agonisti del recettore del GLP-1 essendo somministrati per via iniettiva sottocutanea richiedono abilità visive, motorie, cognitive che potrebbero essere un ostacolo nella popolazione anziana fragile. |
| Quando appropriato | L'esperienza clinica di trattamento farmacologico con analoghi / agonisti del GLP-1 in persone diabetiche anziane è scarsa. |
| Quali alternative | Modifiche stili di vita (corrette scelte alimentari, attività fisica, etc.). Metformina, insulina, altri farmaci normo-glicemizzanti, a seconda delle caratteristiche del farmaco e delle relative condizioni cliniche del paziente (insufficienza renale, scompenso cardiaco, altro). |
| Altro | <p>Al momento della stesura di questo documento, questi farmaci necessitano di piano terapeutico specialistico da rinnovare annualmente.</p> <p>Riferimenti Bibliografici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. Glucagon-Like Peptide-1 receptor Agonists and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Experimental Diabetes Research</i>. 2011;;1-10 ; • Stevens J, Cai J, Pamuk E, et al. The Effect of Age on the Association between Body-Mass Index and Mortality. <i>N Engl J Med</i>. 1998;338:1-7; • Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i>. 2016;375(4):311-322; • Pawaskar M, Li Q, Reynolds MW. Metabolic outcomes of elderly patient populations initiating exenatide BID versus insulin glargine in an ambulatory care setting. <i>Curr Med Res Opin</i>. 2012; 28:991-7) |

Inibitori di sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2)

| Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin | |
|---|--|
| Perché | <p>Sono una classe di farmaci di recente immissione in commercio che inibiscono il riassorbimento tubulare del glucosio a livello renale, provocando glicosuria e riduzione della glicemia con un meccanismo d'azione svincolato dalla funzione beta-cellulare residua, e per questo non inducono ipoglicemia.</p> <p>La loro efficacia diminuisce con il declino della funzione renale e non è indicato iniziare il trattamento per valori di filtrato minori di 60/ml/min. Anche se non raccomandati aggiustamenti della dose in funzione dell'età, i dati sulla popolazione anziana sono ancora limitati; viene suggerita cautela nell'uso di questa classe di farmaci, soprattutto nell'anziano fragile per l'efficacia limitata dalla funzione renale non sempre conservata, per l'associato dimagrimento, la possibile deplezione di volume con ipotensione e/o ipotensione ortostatica, il rischio di infezioni genitali ed urinarie e la controindicazione all'associazione con diuretici dell'ansa, in modo particolare nei pazienti di età ≥ 75 anni. Dalle schede tecniche emerge inoltre che a causa dell'esperienza clinica limitata non è raccomandato l'inizio della terapia con Dapagliflozin nei pz di età > 75 anni e con Empagliflozin nei pazienti di età > 85 anni.</p> |
| Quando appropriato | Gli inibitori dell'SGLT-2 possono essere usati come terapia di <i>add-on</i> in pazienti anziani ben selezionati e con buona funzione renale, soprattutto se affetti da ipertensione arteriosa. |
| Quali alternative | Modifiche stili di vita (corrette scelte alimentari, attività fisica, etc.). Metformina, insulina, altri normo-glicemizzanti, a seconda delle caratteristiche e delle relative condizioni cliniche del paziente (insufficienza renale, scompenso cardiaco, altro). |
| Altro | <p>Al momento della stesura di questo documento, questi farmaci necessitano di piano terapeutico specialistico da rinnovare ogni 6 mesi.</p> <p>Riferimenti Bibliografici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fioretto P, Mansfield T, Ptaszynska A, Yavin Y, Johnsson E.; Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of Phase IIb/III studies. <i>Drugs Aging</i>. 2016 ;33(7):511-22 • Zinman B, Wanner C, Lachin JM.; Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2015; 373:2117-28.66.; • Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2016; 375:323-34. 67; • Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2016; 6:e009417 • Bode B, Stenlof K, Harris S, et al G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i>. 2015;17:294-303 |

Inibitori del dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)

| Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin | |
|---|--|
| Perché | <p>Questa classe di farmaci (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) è particolarmente interessante per il paziente anziano in quanto di solito non provocano ipoglicemie, sono neutri sul peso e possono essere somministrati, con opportune riduzioni di dosaggio anche in corso di estreme riduzioni del filtrato glomerulare e persino in pazienti emodializzati.</p> <p>Sono stati effettuati studi di intervento anche in età ≥ 75 anni; sono farmaci che si sono dimostrati sicuri quando usati in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, anche se è stato riportato un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco nei bracci di trattamento con saxagliptin e alogliptin.</p> |
| Quando appropriato | <p>I DPP4 inibitori possono essere usati, a dosaggio ridotto, fino a gradi estremi di insufficienza renale, per il linagliptin non è necessario alcun aggiustamento posologico. La compromissione renale, spesso presente nell'anziano, aumenta il rischio di ipoglicemia grave, per tale motivo la prescrizione di DPP4 inibitori può risultare particolarmente sicura nella popolazione anziana.</p> |
| Quali alternative | <p>Modifiche stili di vita (corrette scelte alimentari, attività fisica, etc.). Metformina, insulina, altri farmaci normo-glicemizzanti, a seconda delle caratteristiche del farmaco e delle relative condizioni cliniche del paziente (insufficienza renale, scompenso cardiaco, altro).</p> |
| Altro | <p><u>Al momento della stesura di questo documento necessitano di piano terapeutico specialistico da rinnovare annualmente.</u></p> <p>Riferimenti bibliografici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nakamura Y, Inagaki M, Shimizu T,. Long-term effects of alogliptin benzoate in hemodialysis patients with diabetes: 2-year study. Neph. Clin Pract. 2013;123:46-51 • Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011;13:55-64 • Barzilai N, Guo H, Mahoney E, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2011;27:1049-1058 • Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin. 2011;27:863-869 • Schweizer A, Dejager S. Experience with vildagliptin in patients ≥ 75 years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. Diabetes Ther. 2013;4:257-267 • Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. Diabetes Obes Metab. 2013;15:906-914 • Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;382:1413-1423 • White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369:1327-1335 • Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS SG. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:232-242 • Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al.; Group TECOS. Assessing the safety of sitagliptin in older participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes Care. 2017;40(4):494-501 • Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: a retrospective cohort study. Ann Intern Med. 2016;164(11):705-714 • Cineca-SID. Osservatorio ARNO Diabete Anziani. Il profilo assistenziale della popolazione anziana con diabete. Elaborazione dati anno 2015. 2017 |

Tiazolidindioni

| Pioglitazone | |
|--------------------|---|
| Perché | Il pioglitazone induce aumento ponderale, ritenzione idrica con conseguente scompenso cardiaco, riduzione della densità ossea con aumentato rischio di fratture, aumentato rischio negli uomini di carcinoma vescicale e aumentato rischio di edema maculare. Ciò suggerisce un'attenta valutazione clinica e anamnestica e prudenza nell'uso di pioglitazone nel paziente anziano, soprattutto nei pazienti con età >75 anni e/o fragili. |
| Quando appropriato | Il pioglitazone agisce come agonista del recettore PPAR-γ esplicando una azione insulino-sensibilizzante, può essere utilizzato da solo o in associazione ad altre terapie orali in monosomministrazione giornaliera (15-30mg) . Non provoca ipoglicemie e può essere utilizzato fino a estreme riduzioni del filtrato glomerulare. |
| Quali alternative | Modifiche stili di vita (corrette scelte alimentari, attività fisica, etc.). Metformina, insulina, altri farmaci normo-glicemizzanti, a seconda delle caratteristiche del farmaco e delle relative condizioni cliniche del paziente (insufficienza renale, scompenso cardiaco, altro). |
| Altro | <p>Riferimenti bibliografici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Singh S, Loke Y, Furberg C. Thiazolidinediones and heart failure. Diabetes Care. 2007;30:2148-2153; • Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ. 2009;180(1):32-39 ; • Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, et al.; IRIS TI. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data from a Randomized Clinical Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2016Jc20163237 ; • Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. BMJ. 2016;352:i1541 ; • Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. Arch Intern Med. 2012;172:1005-1011) |

Table 4—Advantages, disadvantages, and caveats in using glucose-lowering agents in LTC population

| | Advantages | Disadvantages | Caveats in LTC population |
|------------------|---|---|---|
| Biguanides | <ul style="list-style-type: none"> • Low hypoglycemia risk | <ul style="list-style-type: none"> • Many contraindications in population with high comorbidity burden | <ul style="list-style-type: none"> • Can be used until estimated glomerular filtration rate is <30 mL/min/1.73 m² |
| Metformin | <ul style="list-style-type: none"> • Low cost • Known side effects • Established safety record | <ul style="list-style-type: none"> • May cause weight loss or gastrointestinal upset in frail patients | <ul style="list-style-type: none"> • Extended release formulation has lower complexity and fewer gastrointestinal side effects • Assess for vitamin B₁₂ deficiency |
| Sulfonylureas | <ul style="list-style-type: none"> • Low cost | <ul style="list-style-type: none"> • High risk of hypoglycemia • Glyburide has the highest risk of hypoglycemia and should be avoided | <ul style="list-style-type: none"> • Avoid if inconsistent eating pattern • Careful glucose monitoring during acute illness or weight loss • Consider discontinuing if already on substantial insulin dose (e.g., >40 units/day) |
| Meglitinides | <ul style="list-style-type: none"> • Short duration of action | <ul style="list-style-type: none"> • Can be held if patient refuses to eat | <ul style="list-style-type: none"> • Some risk of hypoglycemia • Increased regimen complexity due to multiple daily mealtime doses |
| TZDs | <ul style="list-style-type: none"> • Low hypoglycemia risk • Low cost • Can be used in renal impairment | <ul style="list-style-type: none"> • Many contraindications in population with high comorbidity burden | <ul style="list-style-type: none"> • Less concern for bladder cancer if shorter life expectancy |
| DPP-4 inhibitors | <ul style="list-style-type: none"> • Low hypoglycemia risk • Once-daily oral medication | <ul style="list-style-type: none"> • High cost • Lower efficacy | <ul style="list-style-type: none"> • Can be combined with basal insulin for a low complexity regimen |
| SGLT2 inhibitors | <ul style="list-style-type: none"> • Low hypoglycemia risk | <ul style="list-style-type: none"> • High cost • Limited evidence in LTC population | <ul style="list-style-type: none"> • Watch for increased urinary frequency, incontinence, lower blood pressure, genital infections, and dehydration |
| GLP-1 agonists | <ul style="list-style-type: none"> • Low hypoglycemia risk • Once-daily and once-weekly formulation | <ul style="list-style-type: none"> • High cost • Injection | <ul style="list-style-type: none"> • Monitor for anorexia and weight loss |
| Insulin | <ul style="list-style-type: none"> • No ceiling effect • Many different types can be used to target hyperglycemia at different times of the day | <ul style="list-style-type: none"> • High risk of hypoglycemia • Matching carbohydrate content with prandial insulin if variable appetite | <ul style="list-style-type: none"> • Basal insulin combined with oral agents may lower postprandial glucose while reducing hypoglycemia risk and regimen complexity • Continue basal–bolus regimen in patients with type 1 or insulin-deficient type 2 diabetes |

DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; GLP-1, glucagon-like peptide 1; SGLT2, sodium–glucose cotransporter 2; TZDs, thiazolidinediones.

Munshi et al. Management of Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016 Feb; 39(2): 308-318. <https://doi.org/10.2337/dc15-2512>

| <p style="text-align: center;">Antipsicotici atipici (Aripiprazolo, Clozapina, Olanzapina, Paliperidone, Quetiapina, Risperidone, Ziprasidone)</p> | |
|---|--|
| Perché | <p>Gli antipsicotici atipici non provocano in genere allungamenti dell'intervallo QT ma occorre prestare attenzione se vengono somministrati insieme ad altri farmaci che allungano tale intervallo. Gli antipsicotici atipici dovrebbero essere utilizzati con cautela in pazienti con malattia cardiovascolare o anamnesi positiva per epilessia; vanno somministrati con attenzione anche negli anziani. Olanzapina e risperidone sono associati a un rischio maggiore di ictus in pazienti anziani affetti da demenza. I farmaci antipsicotici atipici devono essere usati con particolare cautela nei pazienti anziani affetti da demenza associata a disturbi comportamentali per la maggiore incidenza di eventi cerebrovascolari, in particolare ictus (Alexopoulos et al. J Clin Psychiatry 2004;65 suppl 2:5-99; Salzman et al. J Clin Psychiatry 2008;69:889-898).</p> |
| Quando appropriato | <p>Per gli antipsicotici atipici l'utilizzo nell'anziano è limitato dalle indicazioni terapeutiche autorizzate dall'AIFA (scheda tecnica). Aripiprazolo, Olanzapina e Risperidone sono autorizzati nella schizofrenia. Per la Quetiapina, l'indicazione terapeutica è nel trattamento delle psicosi acute e croniche, inclusa la schizofrenia e gli episodi di mania associati a disturbo bipolare.</p> |
| Quali alternative | <p>Farmaci convenzionali se appropriati.</p> |
| Altro | <p>Il National Institute for Clinical Excellence ha raccomandato (giugno 2002):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ di considerare gli antipsicotici atipici (amisulpride, olanzapina, quetiapina, risperidone e zotepina) come farmaci di prima scelta per la schizofrenia di nuova diagnosi; ▪ di considerare gli antipsicotici atipici come alternativa nel trattamento di episodi acuti di schizofrenia; ▪ di considerare gli antipsicotici atipici per pazienti che non tollerano gli effetti indesiderati dei farmaci convenzionali; ▪ di considerare gli antipsicotici atipici nel caso di ricadute della malattia quando la terapia convenzionale non è in grado di controllare i sintomi in modo adeguato; ▪ di non passare da una terapia convenzionale a un antipsicotico atipico se la prima è in grado di controllare i sintomi in modo adeguato senza effetti indesiderati inaccettabili; ▪ di introdurre la clozapina se i sintomi della schizofrenia non sono controllati in modo adeguato dall'uso sequenziale di due o più antipsicotici (uno dei quali atipico) ognuno dei quali somministrato per almeno 6-8 settimane. |

Antipsicotici convenzionali
(Aloperidolo, Amisulpiride, Clorpromazina, Clotiapina, Flufenazina, Perfenazina, Pimozide, Promazina, Sulpiride, Trifluoperazina)

| | |
|--------------------|---|
| Perché | Gli antipsicotici convenzionali non dovrebbero essere utilizzati per problemi comportamentali di demenza nei soggetti anziani a meno che le alternative non-farmacologiche non hanno portato benefici e il paziente mostra instabilità potenzialmente dannosa per se stesso o per altri. |
| Quando appropriato | Gli antipsicotici hanno parziale efficacia nel trattamento di psicosi ed aggressività associate a demenza. In considerazione degli effetti collaterali potenzialmente gravi degli antipsicotici, il loro impiego deve essere ristretto a situazioni di rischio, o di estrema sofferenza per il paziente o per chi lo assiste, e possibilmente limitato nel tempo. Dovrebbero essere evitate le associazioni di antipsicotici. In tali situazioni, la prima scelta terapeutica rimane il trattamento non farmacologico; se necessario ricorrere all'antipsicotico, si suggerisce di contenerne quanto più possibile le prescrizioni. |
| Quali alternative | Attualmente non ci sono prove per consigliare l'impiego dei cosiddetti stabilizzatori dell'umore nei disturbi comportamentali delle persone con demenza. |
| Altro | La letteratura più recente ha dimostrato con chiarezza che sia gli antipsicotici convenzionali che quelli atipici incrementano il rischio di eventi cardiovascolari (stroke) e mortalità in soggetti affetti da demenza. |

Inibitori di pompa a dosaggio massimo per >8 settimane

| | |
|--------|--|
| Perché | <p>Uso prolungato associato con rischio elevato di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ infezioni da C. difficile, - ↓ assorbimento del calcio con ↑ rischio di fratture. - ↑ infezioni respiratorie - squilibrio del microbiota intestinale - ↓ assorbimento ferro, vit B12 e magnesio - ↑ nefriti interstiziali acute |
|--------|--|

| | |
|--------------------|---|
| Quando appropriato | <p>Ulcera duodenale</p> <p>Si consiglia la somministrazione di un dosaggio elevato una volta al giorno in pz con ulcera duodenale scarsamente responsiva. La cicatrizzazione di norma avviene entro 4 settimane, ma in rari casi può essere necessario somministrare il PPI fino a 8 settimane (necessario controllo endoscopico/gastroenterologico).</p> <p>Prevenzione delle recidive delle ulcere duodenali HP-negative.</p> <p>Si raccomanda la somministrazione a dosaggio dimezzato una volta al giorno. In alcuni pazienti scarsamente responsivi può essere indicato il dosaggio standard. Solo in caso di documentato insuccesso terapeutico (EGDS) la dose può essere aumentata fino al dosaggio massimo: in tal caso necessaria ulteriore EGDS di controllo a 8-12 settimane.</p> <p>Ulcera Gastrica</p> <p>PPI a dosaggio standard in somministrazione singola alla mattina per 4 sett.. In alcuni casi possono essere richiesti tempi maggiori (6-8 settimane) per ottenere la cicatrizzazione completa dell'ulcera. In caso di ulcere particolarmente severe, scarsamente responsive (utile controllo gastroenterologico/endoscopico) raddoppiare la dose e somministrare il farmaco per 8 settimane.</p> <p>Eradicazione dell'Helicobacter pylori</p> <p>Sempre il dosaggio massimo per il periodo di durata dello schema eradicante.</p> <p>Ulcere peptiche e gastropatia erosiva da FANS</p> <p>Mai. E' sufficiente il PPI a dosaggio standard.</p> <p>Prevenzione delle ulcera peptica e gastropatia erosiva da FANS in pazienti a rischio</p> <p>Mai. E' sufficiente il PPI a dosaggio dimezzato.</p> <p>Esofagite da reflusso</p> <p><u>Pazienti con esofagiti gravi</u> (grado C,D sec Los Angeles documentate alla EGDS) indicato dosaggio massimo una volta al dì per ottenere la cicatrizzazione generalmente in 8 settimane. Nei pazienti con manifestazioni extra-esofagee, su indicazione specialistica gastroenterologica, dosaggio massimo per 4-6 settimane.</p> <p><u>Trattamento a lungo termine di pazienti con esofagite da reflusso cicatrizzate</u></p> <p>Mai. Utile dosaggio standard dei PPI con progressivo step-down della posologia al dosaggio minimo efficace e con embricatura con alginati.</p> <p><u>Trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo sintomatica (senza esofagite).</u></p> <p>Mai. Utile dosaggio standard dei PPI con progressivo step-down della posologia al dosaggio minimo efficace e con embricatura con alginati.</p> <p>Sindrome di Zollinger-Ellison</p> <p>Dose iniziale di PPI a dosaggio massimo una volta al giorno in singola somministrazione. Nei pazienti con malattia grave (devono essere gestiti in collaborazione dello specialista) il dosaggio può essere aumentato ulteriormente; dosi di PPI superiori a quelle massime devono essere suddivise in 2 somministrazioni giornaliere.</p> |
|--------------------|---|

| | |
|-------------------|---|
| Quali alternative | <p>Nelle ulcere peptiche e nelle esofagiti gravi scarsamente responsive a dosaggi massimi di PPI è indicata una valutazione chirurgica per intervento di correzione.</p> <p>Valida alternativa sintomatica, prima di aumentare il dosaggio dei PPI, è quello di embriacare la terapia dei PPI con alginati.</p> |
|-------------------|---|

| MOLECOLA | DOSAGGIO MASSIMO/die | INDICAZIONI PREVISTE DA AIFA |
|--------------|-------------------------|---------------------------------|
| Omeprazolo | 40 mg | Si |
| Lansoprazolo | 60 mg | No |
| Pantoprazolo | 80 mg | No |
| Rabeprazolo | 40 mg | No |
| Esomeprazolo | 80 mg | No |

| Ezetimibe | |
|--------------------|---|
| Perché | <p>La prescrizione di Ezetimibe è solo raramente indicata come principio attivo isolato (Guidelines on Management of dyslipidaemias ESC 2019 - Guidelines on the management of blood cholesterol AHA 2018).</p> <p>In 2 trials randomizzati, doppio cieco vs placebo, l'ezetimibe ha dimostrato capacità di riduzione del colesterolo LDL dal 15 al 22%. (Dujovne CA, Ettinger MP, et al. Am J Cardiology 2002;90:1092 - Knopp RH, Gitter H, et al. Eur Heart J 2003; 24:729). Gli effetti collaterali risultano sovrapponibili al placebo. Non sono raccomandati aggiustamenti posologici. Tuttavia, non ci sono dati disponibili su outcomes clinici.</p> <p>La review della Cochrane (Zhan et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No.: CD012502. DOI: 10.1002/14651858.CD012502.pub2.) riporta che "Le evidenze di qualità da moderata ad alta suggeriscono che ezetimibe ha modesti effetti benefici sul rischio di endpoint cardiovascolare, principalmente guidati da una riduzione dell'infarto non fatale e dell'ictus non fatale, ma ha poco o nessun effetto sugli endpoint clinici fatali. Il vantaggio cardiovascolare di ezetimibe potrebbe comportare la riduzione del colesterolo LDL, del colesterolo totale e dei trigliceridi. Non ci sono prove sufficienti per determinare se ezetimibe aumenta il rischio di eventi avversi a causa della qualità bassa e molto bassa delle prove." Inoltre, la review conclude che "ci sono prove limitate sul ruolo dell'ezetimibe nella prevenzione primaria e gli effetti della monoterapia con ezetimibe nella prevenzione della CVD; questi argomenti richiedono quindi ulteriori indagini."</p> |
| Quando appropriato | <p><u>In associazione:</u></p> <p>Indicata in associazione con statine (ipercolesterolemia primaria) per raggiungimento target LDL secondo profilo di rischio individuale.</p> <p>Indicata in associazione con simvastatina, in prevenzione secondaria post sindrome coronarica acuta (Cannon CP, Blazing MA, et al. N Engl J Med 2015;372:2387 IMPROVE-IT): a 6 anni riduzione end point composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico, nuovo ricovero per angina instabile, nuova rivascolarizzazione miocardica a 30 giorni dalla randomizzazione, stroke) rispetto a simvastatina. Nessuna differenza per mortalità globale e cardiovascolare.</p> <p>Efficace in associazione con statine di elevata potenza per raggiungimento target LDL secondo profilo di rischio individuale. Studi clinici in corso.</p> <p>L'associazione statina/ezetimibe nei diabetici migliora il profilo lipidico: effetto significativo sulla riduzione dei trigliceridi.</p> <p>L'associazione statina/ezetimibe vs placebo nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica determina riduzione degli <i>end points</i> cardiovascolari (SHARP trial Baigent C, Landray MJ, et al. Lancet 2011;377:2181)</p> <p>Efficace in associazione a statine, inibitori SCK9, acido bempedoico (non ancora in disponibile in Italia) per raggiungimento target LDL secondo profilo di rischio individuale.</p> <p><u>In monoterapia</u> (Nota AIFA n.13):</p> <p>Nei pazienti affetti da a) Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno 3 mesi, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati, e b) Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati, la Nota indica che il trattamento con ezetimibe in monoterapia è prescrivibile a carico SSN per il conseguimento del target terapeutico "nei pazienti che siano intolleranti alle statine".</p> <p>Nei pazienti affetti da Iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta, il trattamento con ezetimibe in monoterapia è prescrivibile a carico SSN "per i pazienti che non tollerano il trattamento con statine o non possono eseguirlo."</p> |

| | |
|-------------------|---|
| Quali alternative | Fibrati, niacina, resine sequestranti acidi biliari: controindicati o gravati da effetti collaterali significativi. Acido bempedoico (non ancora in disponibile in Italia) |
| Altro | Meccanismo d'azione: inibizione della proteina di Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1), espressa nell'intestino e nel fegato. Tale inibizione determina una netta riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo. |

| Clonidina (cerotti) | |
|---------------------|---|
| Perché | Potenziale ipotensione ortostatica e reazioni avverse a livello del SNC. Queste reazioni sono meno frequenti rispetto alla formulazione orale. (Sica et al. Clin Hypertens 2005;7:558-562) |
| Quando appropriato | Farmaco di seconda scelta in associazione quando altre classi di farmaci di prima scelta in ipertensione di stadi II - III, non hanno prodotto effetti desiderati. Cautela nell'associazione con b-bloccanti e Ca-antagonisti non diidropiridinici, per potenziamento effetto bradicardizzante. |
| Quali alternative | Altri farmaci anti-ipertensivi non ad azione centrale, escluso calcio-antagonisti a breve durata d'azione. |
| Altro | |

| Digossina | |
|--------------------|---|
| Perché | La digossina è controindicata nelle bradiaritmie, nella tachicardia ventricolare, nella sindrome da WPW, nella cardiopatia ischemica, nelle miocarditi, nella stenosi aortica severa, nella cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, nello scompenso cardiaco diastolico, nella pericardite costrittiva, nell'ipokaliemia e nell'ipercalcemia. Una diminuzione della clearance renale può determinare un incremento del rischio di effetti tossici. |
| Quando appropriato | La digossina è indicata nel controllo della frequenza nella fibrillazione atriale, da sola o in associazione a betabloccante o calcioantagonista, in particolare nelle forme permanenti a frazione di eiezione ridotta o conservata. |
| Quali alternative | Betabloccanti, calcioantagonisti non diidropiridinici. |
| Altro | Si consiglia dose iniziale di 0,125 mg/die. La dose deve essere adeguata per mantenere una concentrazione serica tra 0,5 - 0,9 ng/ml. (DIG trial NEJM 1997; 336:523-33, post hoc analysis DIG trial Ahmed et al. Eur Heart J 2006; 27: 178 - 86, Int J cardiol 2007; 123: 138- 46) |

| Diltiazem, Verapamil | |
|----------------------|--|
| Perché | Sono controindicati nello scompenso cardiaco, nelle bradiaritmie, nella tachicardia ventricolare, nella sindrome di WPW, nell'ipotensione. |
| Quando appropriato | Fibrillazione atriale a frazione di eiezione conservata. |
| Quali alternative | |
| Altro | Rischio di bradicardia, costipazione. |

| Doxazosina | |
|--------------------|--|
| Perché | Effetti avversi quali ipotensione ortostatica, secchezza delle fauci, problemi urinari, scompenso cardiaco (studio ALLHAT). |
| Quando appropriato | <p>Nei seguenti casi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nella ipertensione di II-III stadio come farmaco di associazione; • nel maschio iperteso con ipertrofia prostatica; • nell'ipertensione con ipertrofia ventricolare; • negli ipertesi obesi e/o diabetici per il favorevole profilo glico-lipidico (Perlini et al. <i>Hypertension</i> 2006;48:93-97; Wyckretowicz et al. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2008;9:625-633; Ohta et al. <i>Hypertens Res</i> 2007;30:301-6) |
| Quali alternative | Vedasi paragrafo sulla clonidina |
| Altro | Nello corso del trial ALLHAT (<i>JAMA</i> 2002; 288:2891. <i>Hypertension</i> 2003; 42:239) il braccio dello studio includente il bloccante alfa-adrenergico Doxazosina è stato interrotto precocemente a causa dell'alta incidenza di scompenso cardiaco, prima che fornisse risultati statisticamente significativi (ESC guidelines HTN 2007). |

| Ivabradina | |
|--------------------|---|
| Perché | Scarsa evidenza nel paziente anziano; potenziale inibizione Citocromo P450 3A4. |
| Quando appropriato | Trattamento sintomatico dell'angina pectoris stabile negli adulti in ritmo sinusale. Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica in classe NYHA II-IV con disfunzione sistolica in pazienti con ritmo sinusale. |
| Quali alternative | Betabloccanti , calcioantagonisti non diidropiridinici (diltiazem/verapamil). |
| Altro | |

Farmaci NON a carico del SSN che dovrebbero sempre essere evitati nei soggetti con età ≥ 65 anni

Antiemetici

| Metoclopramide (orale) | |
|------------------------|--|
| Perché | <p>La metoclopramide può provocare disturbi extrapiramidali (sia da sola, sia se viene somministrata in associazione ad alcuni farmaci neurolettici). L'uso prolungato della metoclopramide può inoltre determinare nel soggetto anziano lo sviluppo di discinesia tardiva, sindrome potenzialmente irreversibile, per cui nei soggetti anziani vanno assolutamente evitate terapie a lungo termine. Gli anziani, soprattutto le donne, sembrano essere a maggior rischio.</p> <p>Al di là di alcune segnalazioni circa l'utilità dell'impiego della metoclopramide (per via I.M. o E.V.) come coadiuvante in acuto della terapia del vomito (evidenze di Classe C), sono invece numerose le segnalazioni di interazioni farmacologiche che rendono la metoclopramide sfavorevole all'uso per os. Le interazioni più importanti che la metoclopramide ha sono con:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ciclosporina: netto incremento degli effetti immunosoppressivi e tossici• Digossina: ne riduce i livelli plasmatici con riduzione degli effetti terapeutici• Etanolo: aumenta gli effetti accelerandone l'assorbimento• Levodopa: a causa gli effetti antagonizzanti sulla dopamina è controindicata nei pazienti affetti da morbo di Parkinson• Meflochina (chemioterapico): incremento della tossicità cardiovascolare, gastrointestinale e a livello del SNC. <p>La metoclopramide (per os, I.M., E.V.) non è un farmaco di scelta nel trattamento del vomito da chemioterapici (di scelta: ondansetron e tropisetron e.v.).</p> <p>La formulazione orodispersibile della metoclopramide non ha mostrato nessun vantaggio rispetto a quella tradizionale per os.</p> |

| | |
|-------------------|---|
| Quali alternative | <p>Domperidone. "E' indicato negli adulti come terapia per il sollievo dai sintomi quali nausea, vomito, senso di ripienezza epigastrica, fastidio al tratto addominale superiore, rigurgito del contenuto gastrico. Studi epidemiologici hanno evidenziato che il domperidone potrebbe essere associato ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari gravi o di morte cardiaca improvvisa anche per effetto del prolungamento dell'intervallo QTc. Il rischio di gravi aritmie ventricolari o di morte cardiaca improvvisa potrebbe essere più elevato in pazienti di età superiore a 60 anni o a dosi giornaliere orali superiori a 30 mg". Dalla Nota Informativa Importante sui medicinali a base di Domperidone, AIFA (14/11/2011).</p> <p>Clebopride. In quanto farmaco ad azione antidopaminergica, presenta gli stessi effetti collaterali e limitazioni della metoclopramide.</p> <p>Levosulpiride: deve i suoi effetti "positivi" nel trattamento della dispepsia per l'azione neurolettica ma l'utilizzo a dosaggio standard (25 mg x 3/die) è associato ad effetti collaterali antidopaminergici (superiori alla metoclopramide), che ne riducono l'impiego abituale nella clinica soprattutto nei soggetti > 65 anni.</p> <p>Riferimenti bibliografici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lacy BE, Talley NJ et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 3-15 • Saad RJ, Chey WD. Review article: current and emerging therapies for functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 475-92. • Talley NJ, Locke GR et al. Functional Dyspepsia Treatment Trial (FDTT): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of antidepressants in functional dyspepsia, evaluating symptoms, psychopathology, pathophysiology and pharmacogenetics. Contemp Clin Trials 2012; 33: 523-33. • Wang WH, Huang JQ et al. Effects of proton pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebocontrolled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 172-85. • Mazzoleni LE, Sander GB et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011; 171: 1929-33. • Cremonini F, Delgado-Aros S et al. Functional dyspepsia: drugs for new (and old) therapeutic targets. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 717-33. |
| Altro | <p>La metoclopramide è stata considerata come un'opzione nel trattamento della dispepsia funzionale. Recenti metanalisi (su campioni di età compresa fra 18 e 80 anni) hanno dimostrato però che solo gli antidepressivi triciclici si sono dimostrati superiori al placebo; l'eradicazione dell'HP, i PPI, gli inibitori del reuptake della serotonina e i procinetici (metoclopramide) hanno evidenziato vantaggi modesti e comunque non significativi rispetto al placebo. Non esistono evidenze circa l'utilità della MCP in altre patologie del tratto digestivo (malattia da reflusso gastro-esofageo, ulcera, disconfort addominale, stipsi).</p> |

Antiinfettivi

| Nitrofurantoina | |
|------------------------|---|
| Perché | <p>Può indurre, in particolare nei pazienti anziani, epatopatia acuta e cronica, pneumopatia, neuropatia periferica, e anemia aplastica. Tali reazioni, relativamente frequenti, condividono il meccanismo patogenetico (reazione acuta da ipersensibilità). Può determinare resistenza batterica in caso di uso protratto.</p> <p>(Bialas MC et al. Postgrad Med J. 1997; 73:519-520; Williams EM et al. .Pharmacotherapy. 2006 26):713-8;Holmberg L et al. Am J Med 1980 69(5);733-738; Madani Y et al. Prim Care Resp J 2012; 21</p> |
| Quali alternative | <p>Altri antibiotici eliminati tramite l'apparato renale. Si consiglia l'uso di chinolonici e cefalosporine orali di terza generazione. E' buona norma, soprattutto nei pazienti anziani, iniziare terapia antibatterica dopo effettuazione di un antibiogramma e distinguendo i casi di batteriuria cronica asintomatica.</p> |
| Altro | |

Antistaminici

| Ciproeptadina, Clorfeniramina, Difenedramina, Idroxizina | |
|---|---|
| Perché | <p>Potente azione anticolinergica. La difenedramina ha una potente azione sedativa.</p> |
| Quali alternative | <p>Quando un antistaminico è richiesto, è preferibile usare antistaminici non sedativi, quali cetirizina o loratidina o rupatadina, quest'ultima di seconda generazione, inibitore potente e selettivo dei recettori periferici H1 e di quelli del PAF (mediatore della permeabilità vascolare), da impiegare con cautela al dosaggio di 10 mg/die.</p> <p>Rupatadina e in generale gli antistaminici di seconda generazione si legano in modo specifico e selettivo ai recettori dell'istamina H1 periferici e non a quelli muscarinici (dell'acetilcolina). Questa selettività recettoriale fa sì che non abbiano un' azione anticolinergica.</p> |
| Altro | |

Benzodiazepine

Le Benzodiazepine, indipendentemente dalla durata di azione, sono da evitare come farmaco di scelta nel paziente anziano.

| Benzodiazepine a media-lunga emivita: Clonidinio-clordiazepossido, Clorazepato, Clordiazepossido, Delorazepam, Diazepam, Flurazepam, Flunitrazepam, Meprobamato, Prazepam | |
|--|---|
| Perché | Tali farmaci hanno un'azione molto prolungata nel tempo che può condurre ad una eccessiva e prolungata sedazione con conseguente incremento del rischio di cadute e fratture. |
| Quali alternative | Si consiglia l'uso di benzodiazepine a breve-media emivita con le modalità posologiche idonee per il paziente anziano (vedi sotto). Inoltre, si può considerare l'utilizzo di antidepressivi con effetti sedativi: Trazodone, Mirtazapina. |
| Altro | Considerare l'uso di agonisti selettivi dei recettori per le benzodiazepine BZ1 quali lo Zolpidem (rapide insorgenza e breve durata di azione) (Walsh et al. Am J Geriatr Psychiatry 2008 16(1)44-57) o Agomelatina (agonista melatoninergico ed antagonista serotoninergico 2C). Tuttavia, sono disponibili limitati dati clinici su uso di Agomelatina in anziani > 65 anni con episodi di depressione maggiore; pertanto va prescritta con cautela in questi pazienti. |

| Benzodiazepine a breve-media emivita a dosaggi superiori a quelli di seguito riportati: Alprazolam >2mg/die, Lorazepam >3mg/die, Oxazepam >60mg/die, Temazepam >15mg/die, Triazolam >0.25mg/die | |
|---|--|
| Perché | Non vi sono prove di maggiore efficacia quando la dose di tali farmaci supera quella suggerita. |
| Quali alternative | La dose di tali farmaci nell'anziano non dovrebbe mai superare la metà della dose suggerita nei soggetti giovani. Alternative possono essere rappresentate da quetiapina (25-50 mg) o da zolpidem. |
| Altro | Per gli effetti indesiderati che molto spesso non sono altro che un'accentuazione delle loro proprietà farmacologiche. Effetti riportati con maggior frequenza rispetto alla popolazione adulta giovane: sedazione eccessiva, tossicità cerebellare, riduzione delle performance psicomotorie e cognitive. Effetti meno comuni, astenia muscolare, ipotensione e vertigini (Bellantuono et al., 1997). |

Ipnotici

| Zolpidem >5mg/die, Zopiclone >3.75 mg/die | |
|--|---|
| Perché | Aumentato rischio di cadute, fratture, delirio. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2017 Jul;65(7):1578-1585. La sertralina può aumentare i livelli plasmatici di zolpidem. La rifampicina li può ridurre. |
| Quali alternative | In casi specifici, si può considerare l'uso di antidepressivi ad azione sedativa, come il trazodone (25-100 mg) o a quetiapina (25-100 mg). (<i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2016, 17, 50) |
| Altro | Le Linee Guida dell'America Academy of Sleep Medicine raccomandano di utilizzare la più bassa dose efficace di mantenimento e di ridurla gradualmente quando le condizioni lo permettono. (<i>Schutte-Rodin s et Al. J Clin Sleep Med</i> 2008; 4:487-504) |

| Lassativi stimolanti | |
|-----------------------------|---|
| Perché | Possono esacerbare la disfunzione intestinale. |
| Quali alternative | Consigliare l'uso di lassativi osmotici. Se necessari, evitarne l'uso protratto, eccetto in presenza di terapia con analgesici oppioidi. In quest'ultimo caso, considerare l'utilizzo di metilnaltrexone, antagonista dei recettori oppioidi periferici (con nota AIFA 90: "costipazione indotta da oppiacei in soggetti con malattia in stato terminale che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche: - terapia continuativa con oppiacei della durata di almeno 2 settimane; - resistenza al trattamento con lassativi ad azione osmotica per più di 3 giorni"). |
| Altro | <p>Le Foglie di Senna (Pursennid, X-Prep) possono causare molteplici interazioni con diuretici, Beta-bloccanti (rischio di ipokaliemia), antiaritmici, digitale; possono indurre melanosis coli ed atrofia mucosa. Il Picosolfato (Guttalax), il Bisacodil (Dulcolax), il Glicerolo (supposte e microclismi): sono irritanti e stimolanti la motilità intestinale. L' Olio di ricino è a più alto rischio di assuefazione. Si consiglia l'uso di lassativi osmotici che richiamano acqua nell'intestino e stimolano la peristalsi da riempimento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sale Inglese (Solfato di Magnesio) (non prescrivere in: coleditiasi, nell'ipertensione arteriosa e nelle gravi aritmie); • Zuccheri: Lattulosio, Lattilolo (abolita la nota AIFA 59 che ne limitava l'uso nella stipsi), Sorbitolo; • Sodio Solfato (Phospholax, Clismafleet); • Macrogol e sali di Sodio (Isiocolan, Selg). |

| Lassativi di massa | |
|---------------------------|--|
| Perché | Effetto non immediato: occorrono giorni di trattamento. I pazienti con stipsi da transito rallentato o disfunzione ano-rettale possono non trarre beneficio da questi lassativi. |
| Quali alternative | Consigliare l'uso di lassativi osmotici. |
| Altro | Tra i lassativi di massa ritroviamo le comuni fibre alimentari e i semi di psillio.. Alcuni di questi preparati possono contenere zuccheri, per cui non sono consigliabili per soggetti diabetici. |

Psicostimolanti

| Piracetam | |
|-------------------|--|
| Perché | Efficacia non provata. Bilancio rischio/beneficio non favorevole. Il deterioramento cognitivo vascolare (VCI) è il secondo tipo più comune di demenza dopo la malattia di Alzheimer (AD). I benefici di altri farmaci come rivastigmina, memantina, nimodipina e piracetam non sono chiari. Farooq MU, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB. CNS Drugs. 2017 Aug 7. |
| Quali alternative | |
| Altro | |

Sostanze naturali

| Ginkgo biloba | |
|----------------------|---|
| Perché | Efficacia non provata. Aumentato rischio di ipotensione ortostatica e cadute. |
| Quali alternative | |
| Altro | |