



**XVIII Convegno Nazionale Geriatrico**  
"Dottore Angelico" - "San Raffaele Cassino"

**L'INTEGRAZIONE OSPEDALE TERRITORIO:**  
Per il recupero e il mantenimento dell'autonomia



**CASSINO 11-12-13 Giugno**  
San Raffaele - Cassino

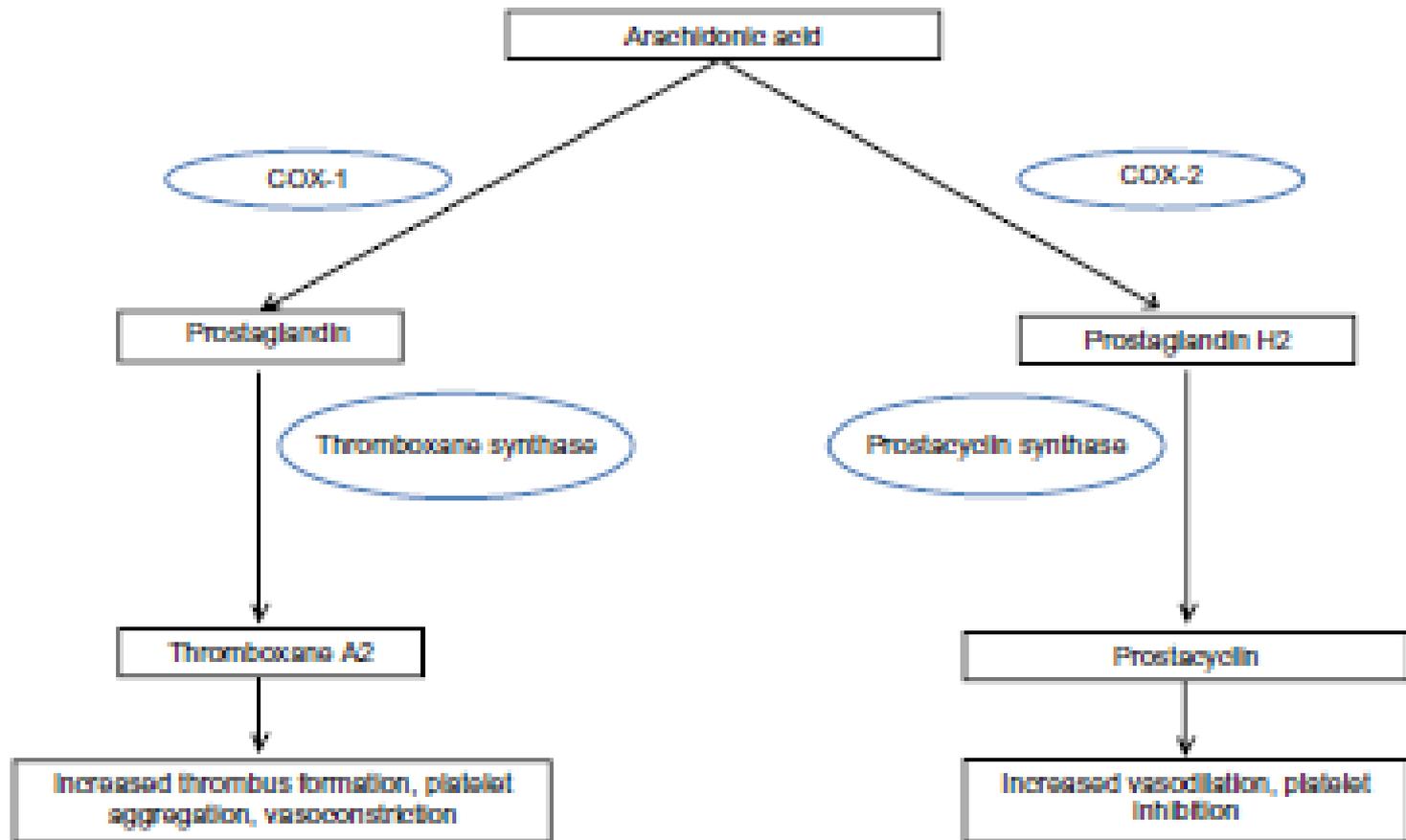
# Quali farmaci antidolorifici utilizzare nell'anziano con malattie cardiovascolari ?

Stefano Maria Zuccaro

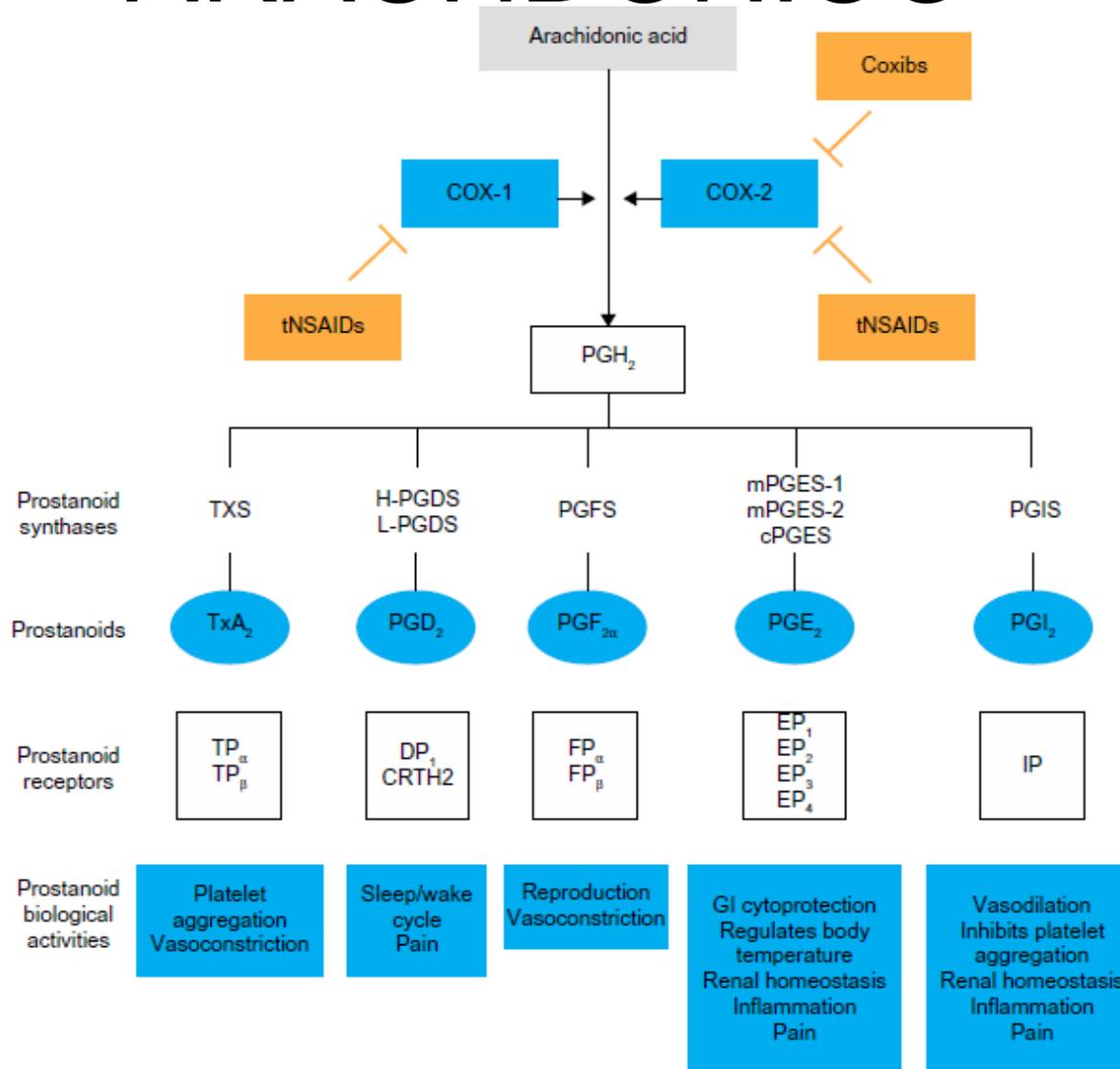
12 GIUGNO 2015



# Cascata dell'acido arachidonico



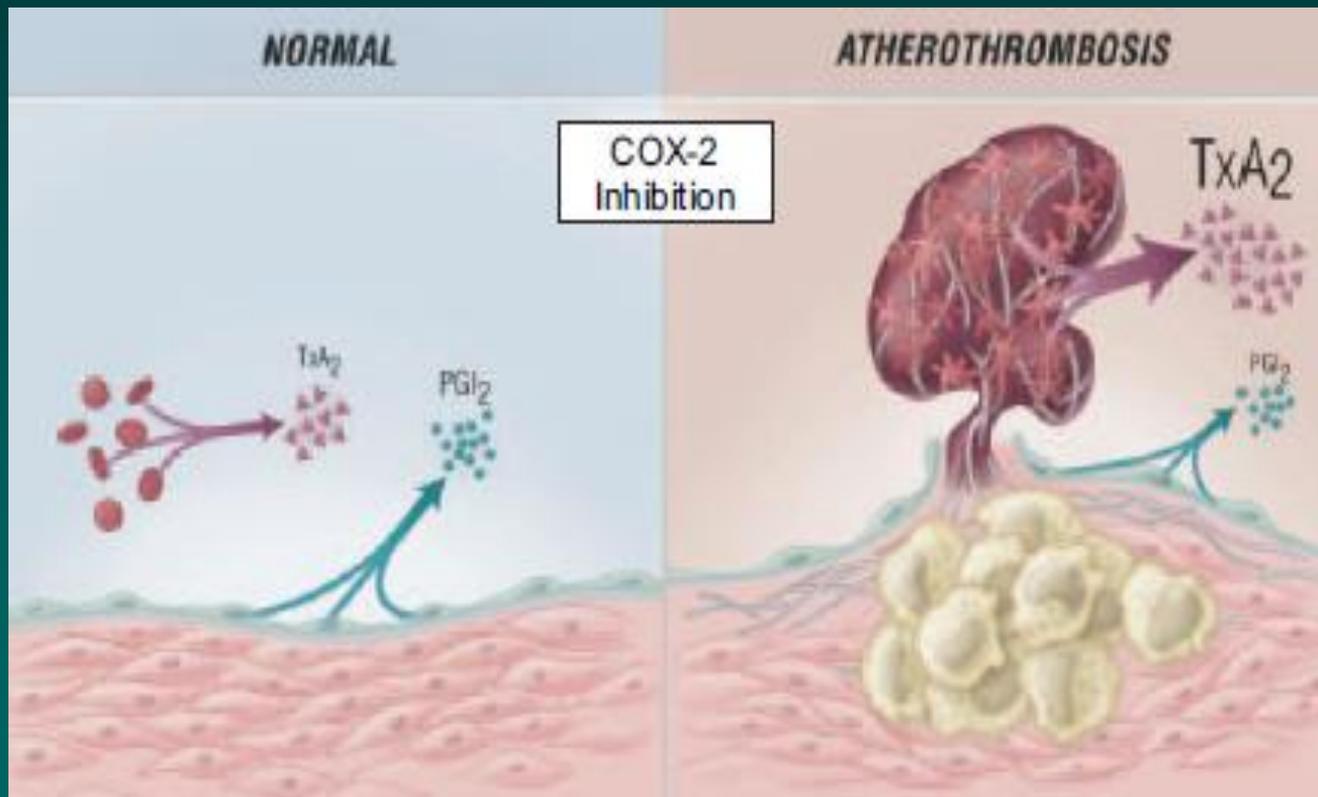
# CASCATA DELL'ACIDO ARACHIDONICO





# Il “mismatch” nella produzione di prostaglandine COX 2 $\pm$ dipendenti aumenta il rischio pro-trombotico

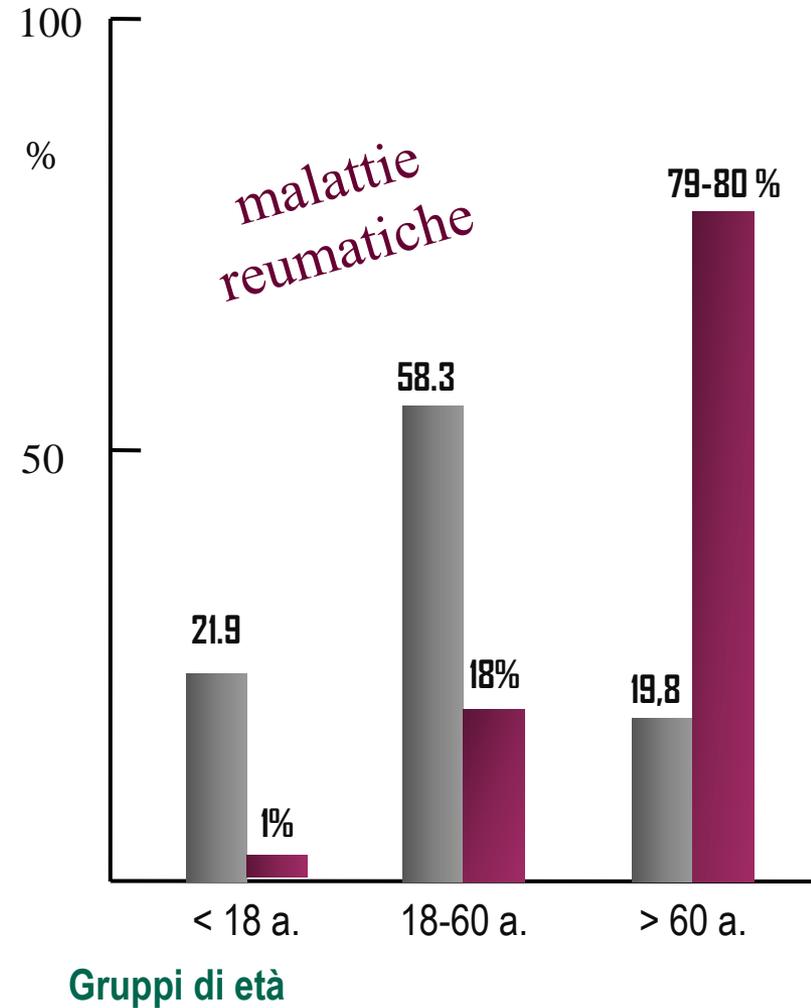
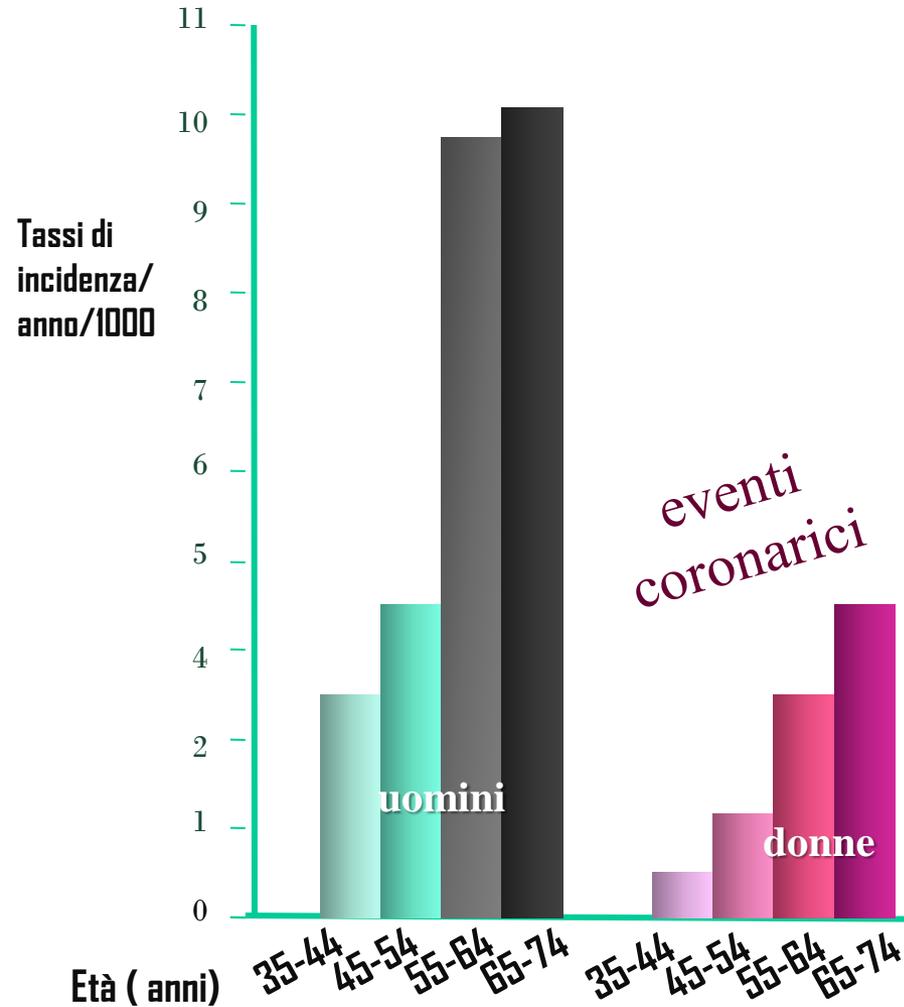
↓ ↓ prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) vs ↓ ↑ trombossano (TXA<sub>2</sub>) = Trombosi



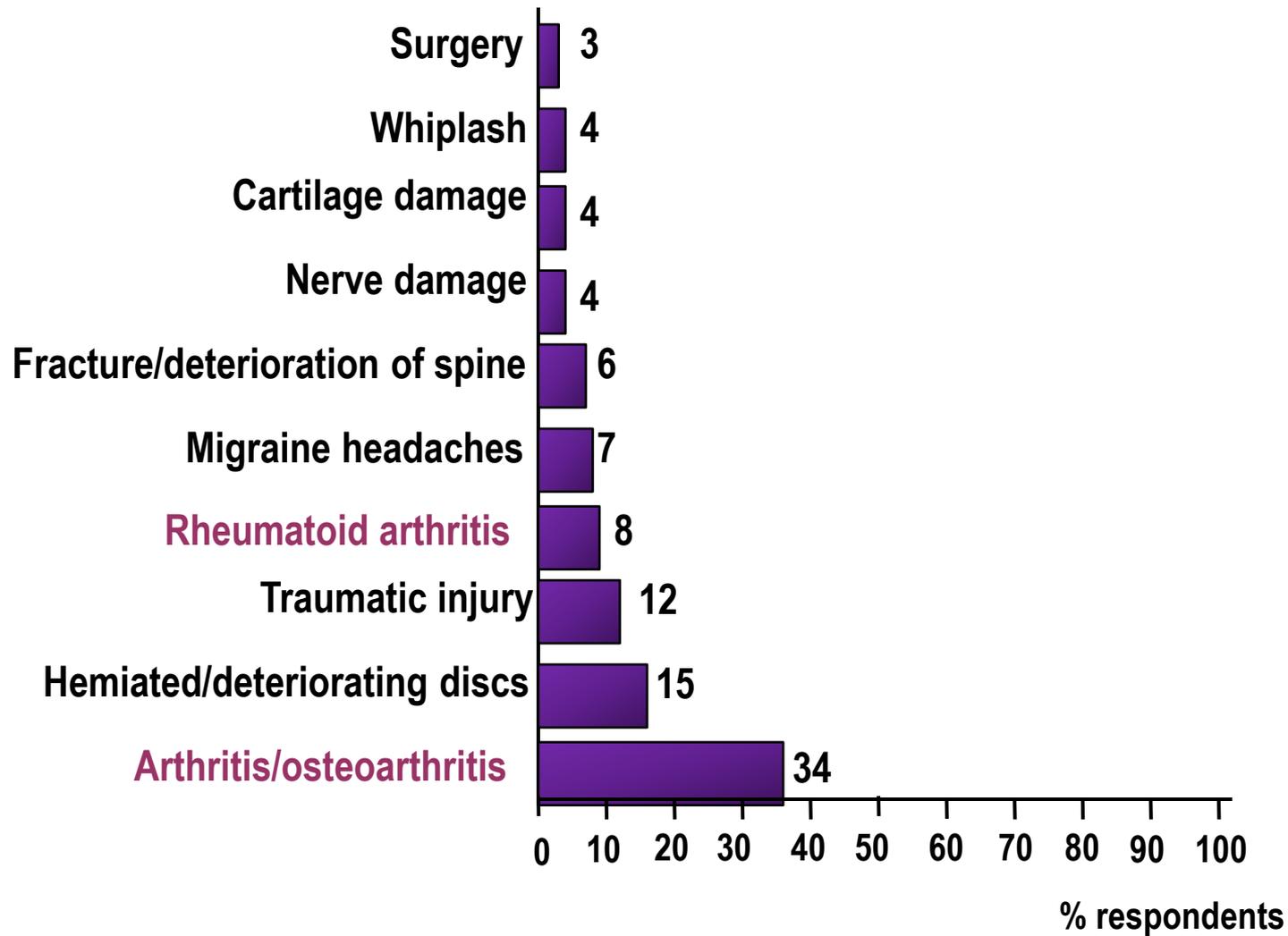
# ELEVATA PROBABILITÀ DI COESISTENZA > 60 ANNI DI MALATTIA CORONARICA E MALATTIA REUMATICA

Progetto **CUORE**

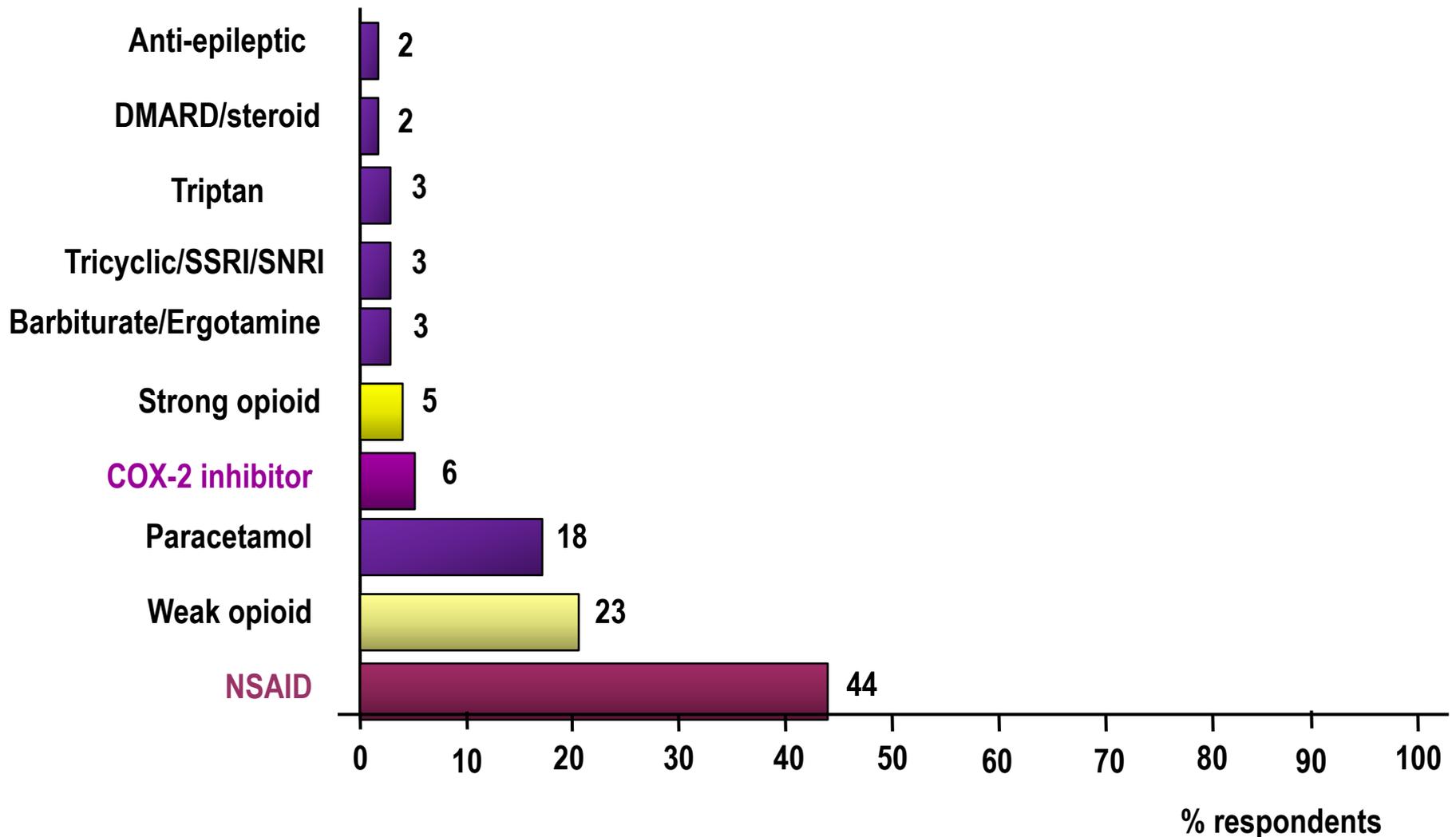
**ISTAT**



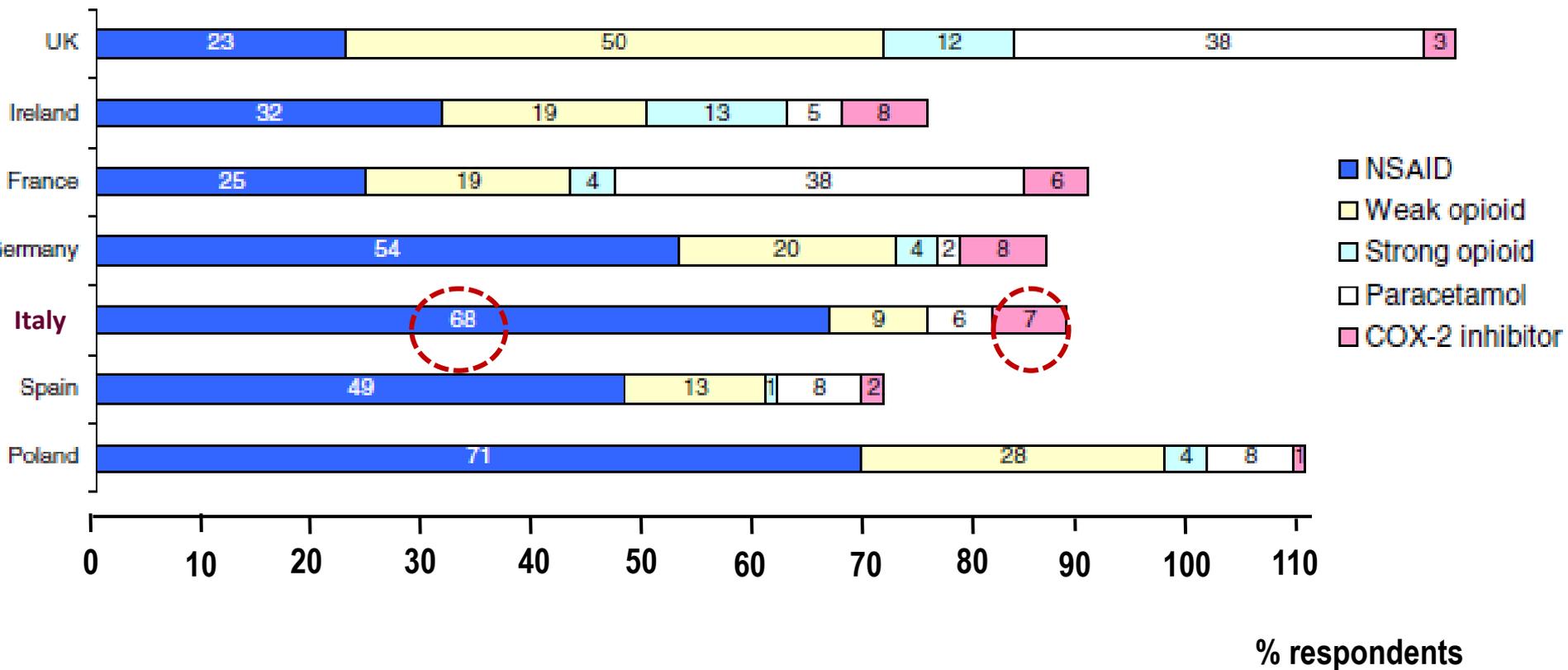
# The most common causes of non-oncology pain in Europe



# Percentage of various classes of prescription medicines being used by those who report currently using prescription medicine



# Current use of prescription medicines in the 7 countries by respondents currently taking such medications



# Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials



*Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration\**

## Summary

**Background** The vascular and gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including selective COX-2 inhibitors (coxibs) and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (tNSAIDs), are not well characterised, particularly in patients at increased risk of vascular disease. We aimed to provide such information through meta-analyses of randomised trials.

**Methods** We undertook meta-analyses of 280 trials of NSAIDs versus placebo (124 513 participants, 68 342 person-years) and 474 trials of one NSAID versus another NSAID (229 296 participants, 165 456 person-years). The main outcomes were major vascular events (non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or vascular death); major coronary events (non-fatal myocardial infarction or coronary death); stroke; mortality; heart failure; and upper gastrointestinal complications (perforation, obstruction, or bleed).

**Findings** Major vascular events were increased by about a third by a coxib (rate ratio [RR] 1.37, 95% CI 1.14–1.66;  $p=0.0009$ ) or diclofenac (1.41, 1.12–1.78;  $p=0.0036$ ), chiefly due to an increase in major coronary events (coxibs 1.76, 1.31–2.37;  $p=0.0001$ ; diclofenac 1.70, 1.19–2.41;  $p=0.0032$ ). Ibuprofen also significantly increased major coronary events (2.22, 1.10–4.48;  $p=0.0253$ ), but not major vascular events (1.44, 0.89–2.33). Compared with placebo, of 1000 patients allocated to a coxib or diclofenac for a year, three more had major vascular events, one of which was fatal. Non-steroidal anti-inflammatory drugs increased upper gastrointestinal complications (RR 1.83, 95% CI 1.37–2.43;  $p<0.0001$ ).

significantly increased major coronary events (1.81, 1.10–2.97;  $p=0.019$ ). Non-steroidal anti-inflammatory drugs increased upper gastrointestinal complications (RR 1.83, 95% CI 1.37–2.43;  $p<0.0001$ ).

**• 124.000 pz trattati FANS vs Placebo**  
**• 230.000 paz FANS vs altro FANS**

**Interpretation** The vascular risks of high-dose diclofenac, and possibly ibuprofen, are comparable to coxibs, whereas high-dose naproxen is associated with less vascular risk than other NSAIDs. Although NSAIDs increase vascular and gastrointestinal risks, the size of these risks can be predicted, which could help guide clinical decision making.

Published Online

May 30, 2013

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)

See Online/Comment

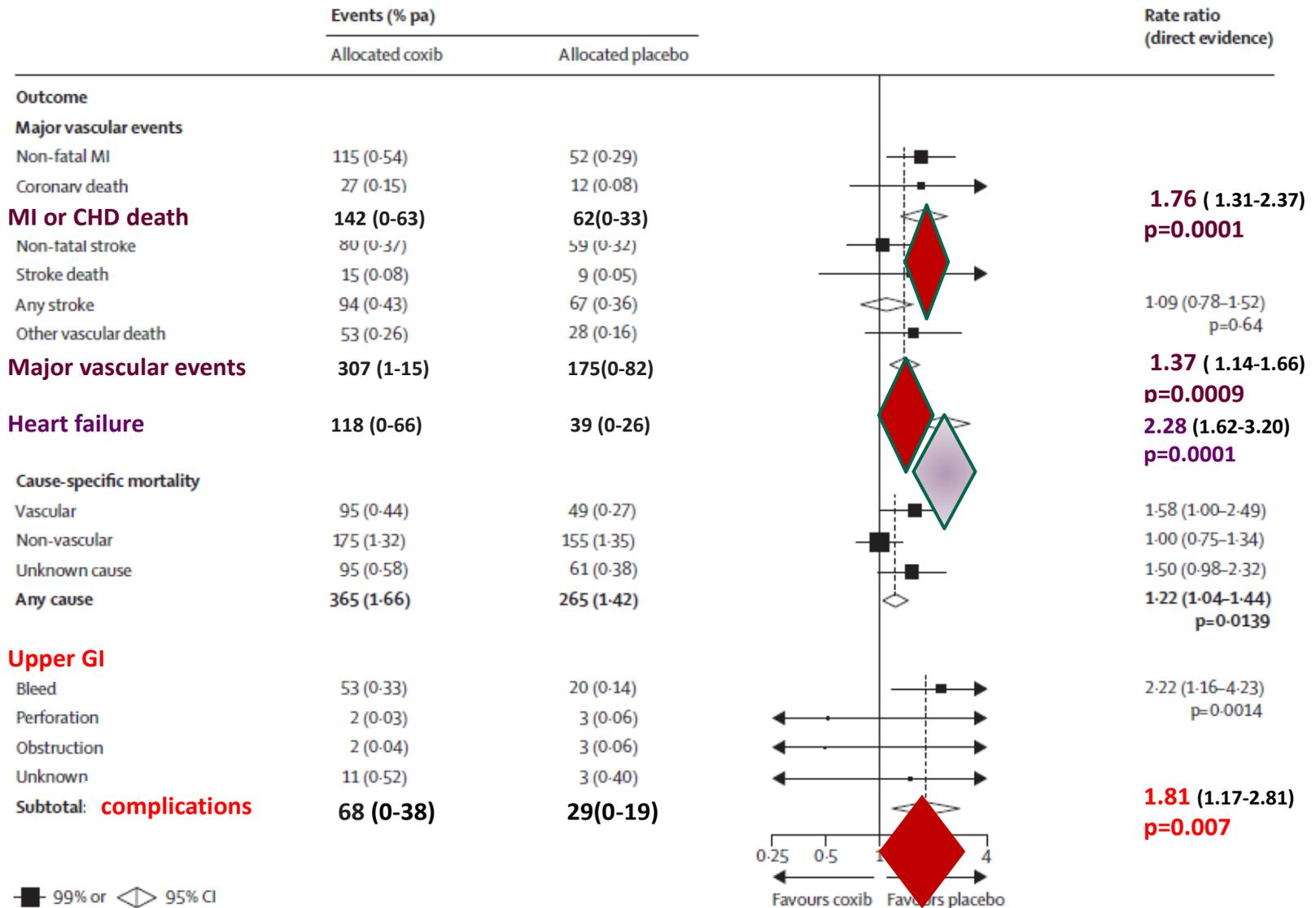
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61128-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61128-9)

\*Collaborators are listed at the end of the report

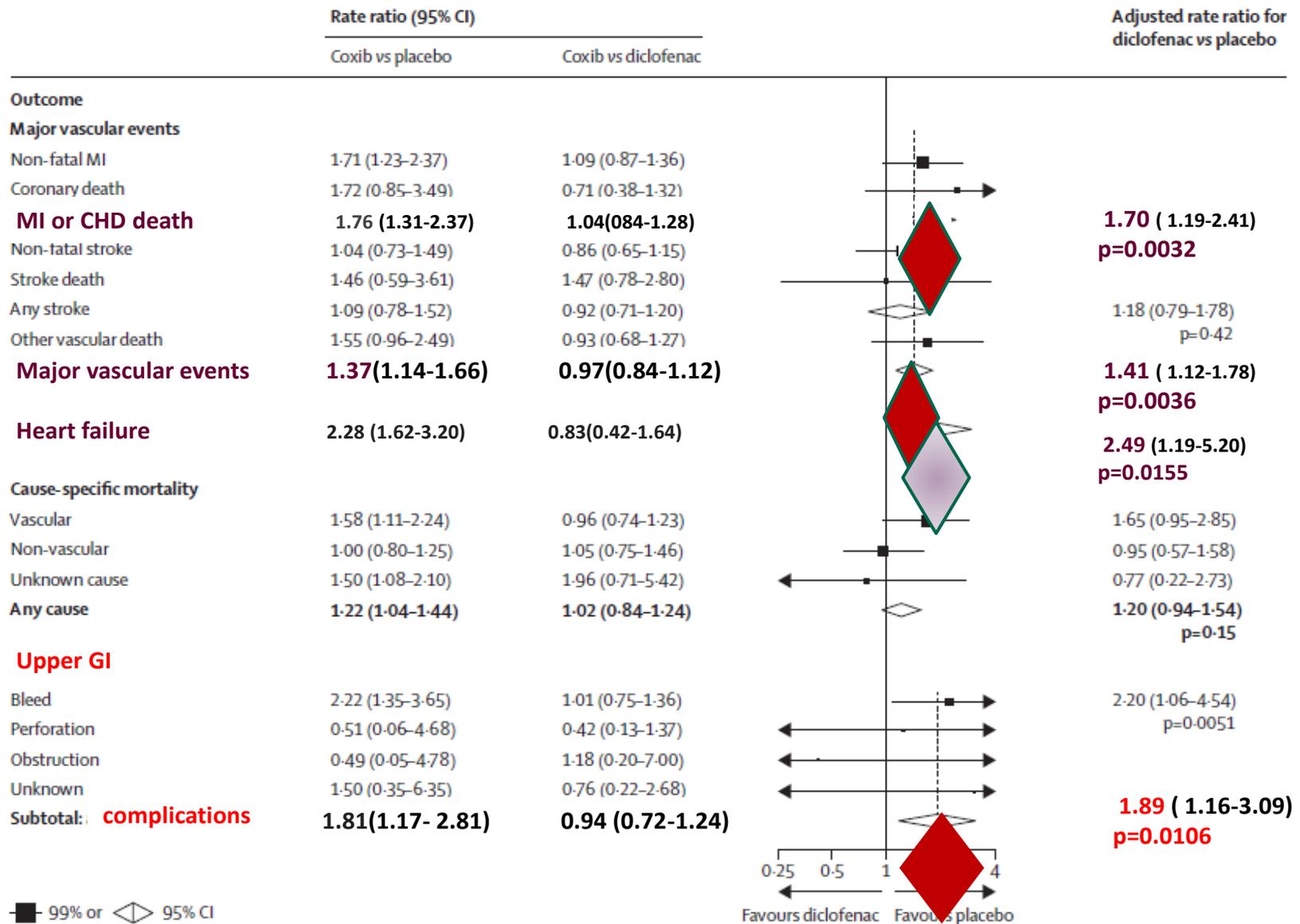
Correspondence to:

Prof Colin Baigent, CNT Secretariat, Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit (CTSU), Nuffield Department of Clinical Medicine, Richard Doll Building, Old Road Campus, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, UK  
[cnt@cts.u.ox.ac.uk](mailto:cnt@cts.u.ox.ac.uk)

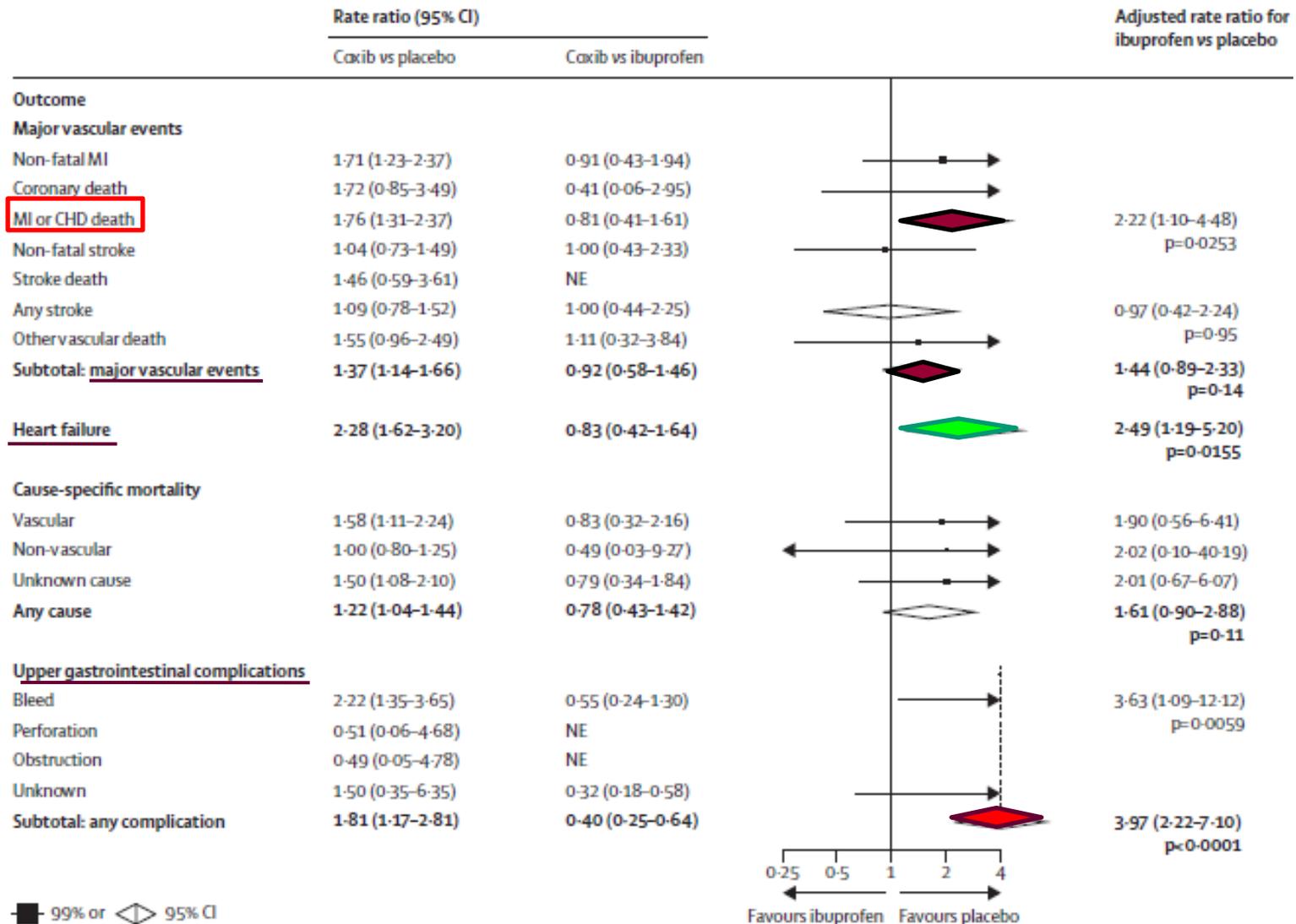
# Effects of **coxib** therapy on major vascular events, heart failure, cause-specific mortality, and upper gastrointestinal complications



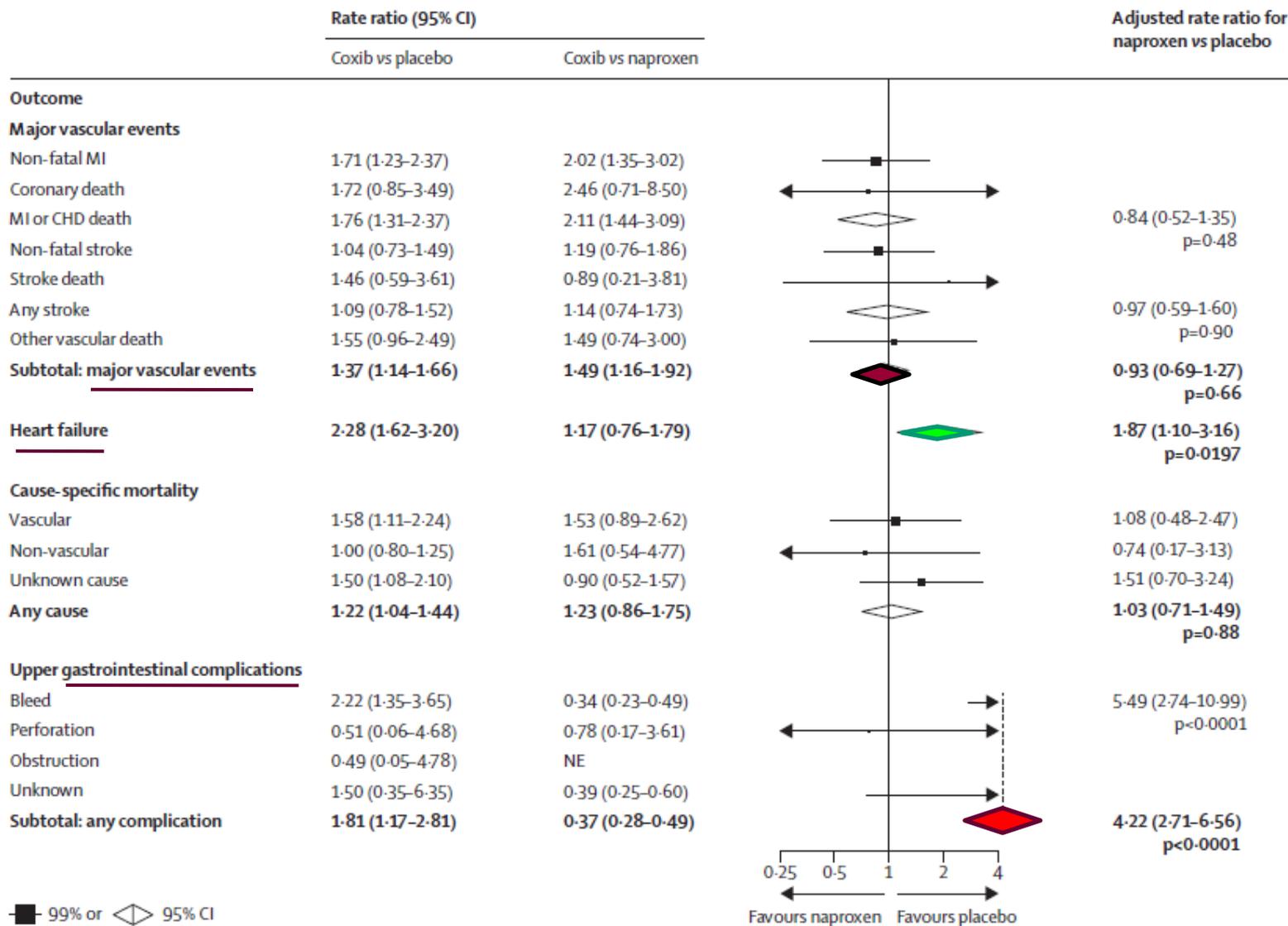
# Effects of diclofenac therapy on major vascular events, heart failure, cause-specific mortality, and upper GI complications



# Effects of **ibuprofen** on major vascular events, heart failure, cause-specific mortality and upper gastrointestinal complications



# Effects of **naproxen** on major vascular events, heart failure, cause-specific mortality and upper gastrointestinal complications



## Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials



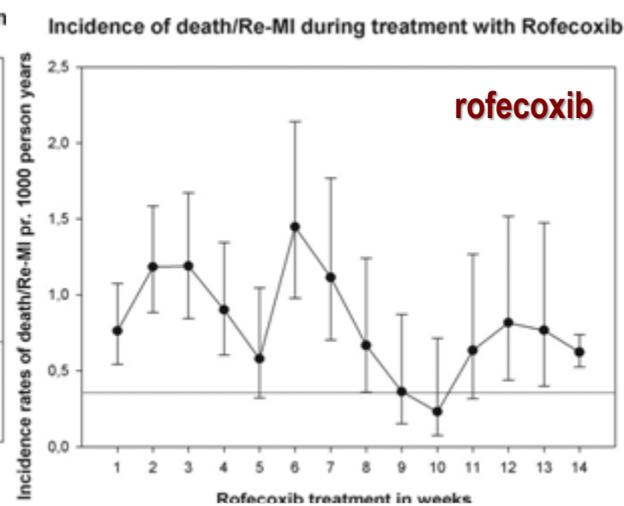
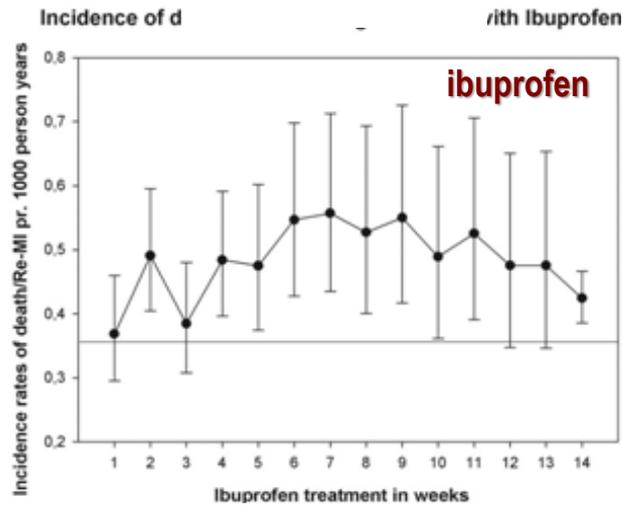
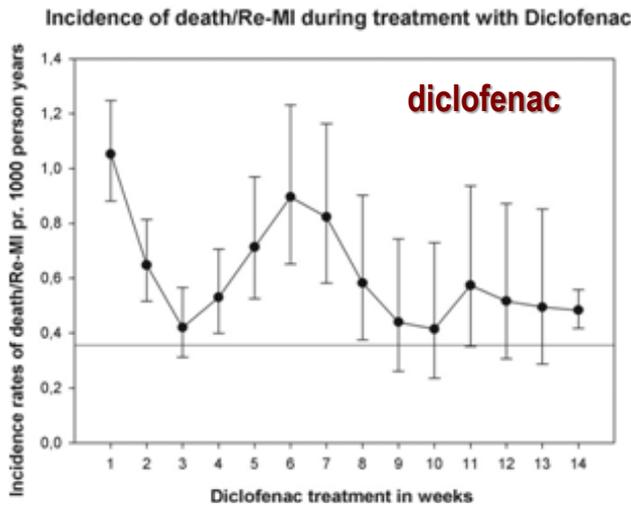
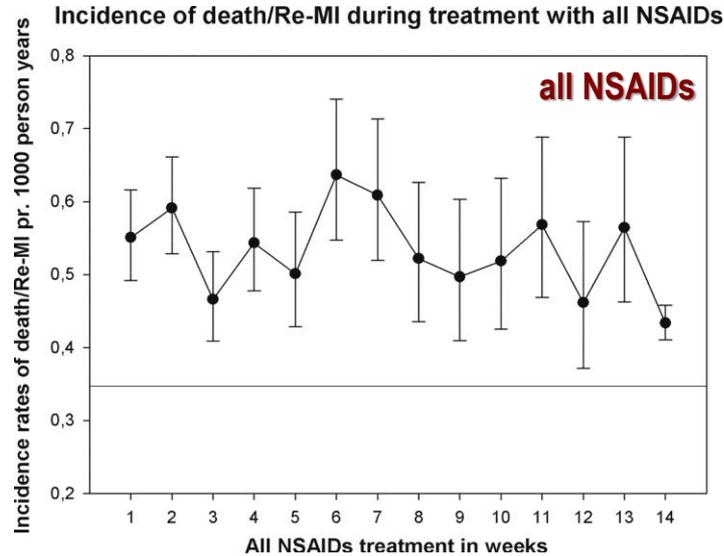
**Findings** Major vascular events were increased by about a third by a coxib (rate ratio [RR] 1.37, 95% CI 1.14–1.66;  $p=0.0009$ ) or diclofenac (1.41, 1.12–1.78;  $p=0.0036$ ), chiefly due to an increase in major coronary events (coxibs 1.76, 1.31–2.37;  $p=0.0001$ ; diclofenac 1.70, 1.19–2.41;  $p=0.0032$ ). Ibuprofen also significantly increased major coronary events (2.22, 1.10–4.48;  $p=0.0253$ ), but not major vascular events (1.44, 0.89–2.33). Compared with placebo, of 1000 patients allocated to a coxib or diclofenac for a year, three more had major vascular events, one of which was fatal. Naproxen did not significantly increase major vascular events (0.93, 0.69–1.27). Vascular death was increased significantly by coxibs (1.58, 99% CI 1.00–2.49;  $p=0.0103$ ) and diclofenac (1.65, 0.95–2.85,  $p=0.0187$ ), non-significantly by ibuprofen (1.90, 0.56–6.41;  $p=0.17$ ), but not by naproxen (1.08, 0.48–2.47,  $p=0.80$ ). The proportional effects on major vascular events were independent of baseline characteristics, including vascular risk. Heart failure risk was roughly doubled by all NSAIDs. All NSAID regimens increased upper gastrointestinal complications (coxibs 1.81, 1.17–2.81,  $p=0.0070$ ; diclofenac 1.89, 1.16–3.09,  $p=0.0106$ ; ibuprofen 3.97, 2.22–7.10,  $p<0.0001$ ; and naproxen 4.22, 2.71–6.56,  $p<0.0001$ ).

**Interpretation** The vascular risks of high-dose diclofenac, and possibly ibuprofen, are comparable to coxibs, whereas high-dose naproxen is associated with less vascular risk than other NSAIDs. Although NSAIDs increase vascular and gastrointestinal risks, the size of these risks can be predicted, which could help guide clinical decision making.

1.81, 1.17–2.81,  $p=0.0070$ ; diclofenac 1.89, 1.16–3.09,  $p=0.0106$ ; ibuprofen 3.97, 2.22–7.10,  $p<0.0001$ ; and naproxen 4.22, 2.71–6.56,  $p<0.0001$ ).

**Interpretation** The vascular risks of high-dose diclofenac, and possibly ibuprofen, are comparable to coxibs, whereas high-dose naproxen is associated with less vascular risk than other NSAIDs. Although NSAIDs increase vascular and gastrointestinal risks, the size of these risks can be predicted, which could help guide clinical decision making.

# Incidence rates of death/Re-MI per 1.000 person-years during treatment with individual NSAIDs



## NSAID Use and Association with Cardiovascular Outcomes in Outpatients with Stable Atherothrombotic Disease

Payal Kohli, MD,<sup>a</sup> Ph. Gabriel Steg, MD,<sup>b</sup> Christopher P. Cannon, MD,<sup>c,d</sup> Sidney C. Smith Jr, MD,<sup>e</sup> Kim A. Eagle, MD,<sup>f</sup> E. Magnus Ohman, MD,<sup>g</sup> Mark J. Alberts, MD,<sup>h</sup> Elaine Hoffman, PhD,<sup>c</sup> Jianping Guo, MS,<sup>c</sup> Tabassome Simon, MD, PhD,<sup>i</sup> Emmanuel Sorbets, MD,<sup>b</sup> Shinya Goto, MD, PhD,<sup>j</sup> Deepak L. Bhatt, MD, MPH<sup>c,d,k</sup>; on behalf of the REACH Registry

- 44,095 pts from REACH registry; 4-year follow-up
- NSAID users (n . 4420) older, more baseline CHF and atherosclerotic risk factors

Table 2 Number Needed to Treat to Harm One Patient for Cardiovascular End Points

End Point	NNTH (95% CI)
CV death/MI/stroke/hospitalizations	36 (21-109)
CV death/MI/stroke	61 (32-368)
Nonfatal MI	82 (45-254)
Nonfatal stroke	105 (48-12,526)
HF	94 (50-482)
Ischemic hospitalizations	33 (21-78)

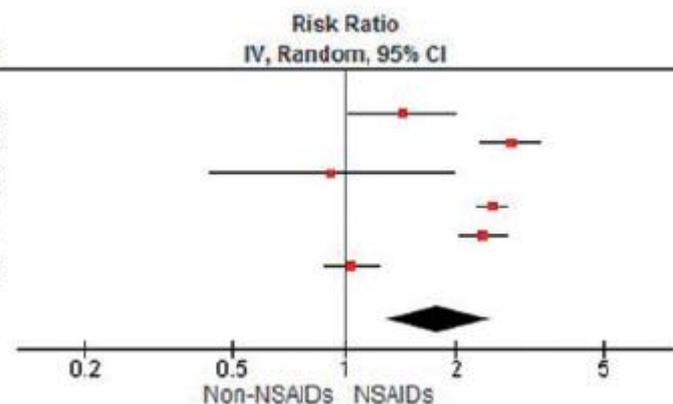
CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HF = heart failure; MI = myocardial infarction; NNTH = number needed to treat to harm 1 patient.

# Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis

Patompong Ungprasert<sup>1</sup>, Narat Srivali<sup>1</sup>, Karn Wijampreecha<sup>2,3</sup>, Prangthip Charoenpong<sup>4</sup> and Eric L. Knight<sup>1</sup>

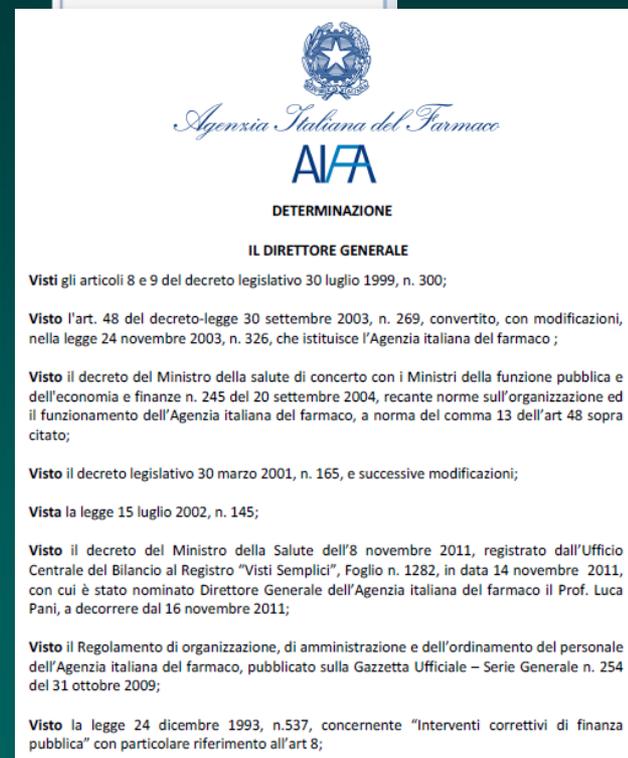
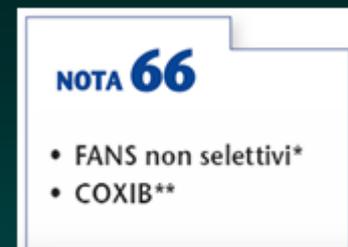
**Conclusion.** Our study demonstrated a statistically significant increased risk of VTE among NSAID users. This finding has important public health implications given the prevalence of NSAID use in the general population.

Study or Subgroup	log[Risk Ratio]	SE	Weight	Risk Ratio		Year
				IV, Random, 95% CI	Year	
Tsai et al.	0.365	0.171	16.2%	1.44	[1.03, 2.01]	2002
Huerta et al.	1.037	0.093	18.2%	2.82	[2.35, 3.38]	2007
Lacut et al.	-0.077	0.391	9.6%	0.93	[0.43, 1.99]	2008
Schmidt et al.	0.92	0.048	19.0%	2.51	[2.28, 2.76]	2011
Biere-Rafi et al.	0.871	0.076	18.6%	2.39	[2.06, 2.77]	2011
Bergendal et al.	0.049	0.087	18.4%	1.06	[0.89, 1.25]	2013
<b>Total (95% CI)</b>			<b>100.0%</b>	<b>1.80</b>	<b>[1.28, 2.52]</b>	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.15; Chi <sup>2</sup> = 98.75, df = 5 (P < 0.00001); I <sup>2</sup> = 95%						
Test for overall effect: Z = 3.42 (P = 0.0006)						
Test for subgroup differences: Not applicable						

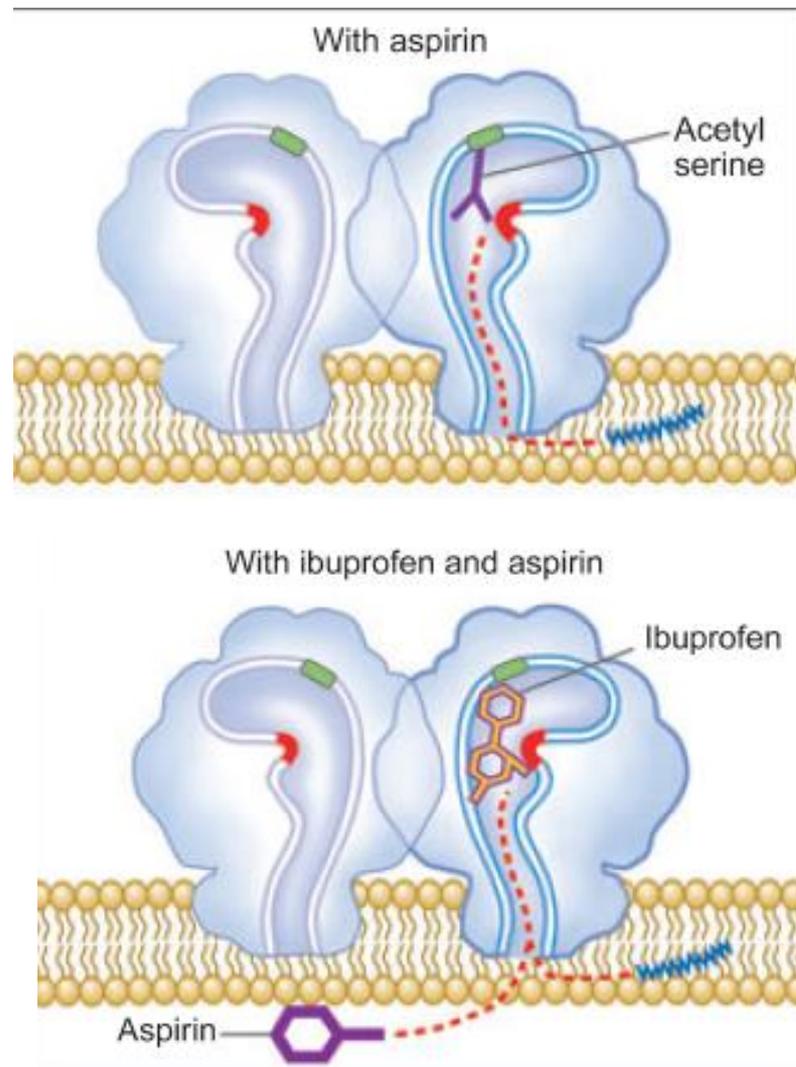
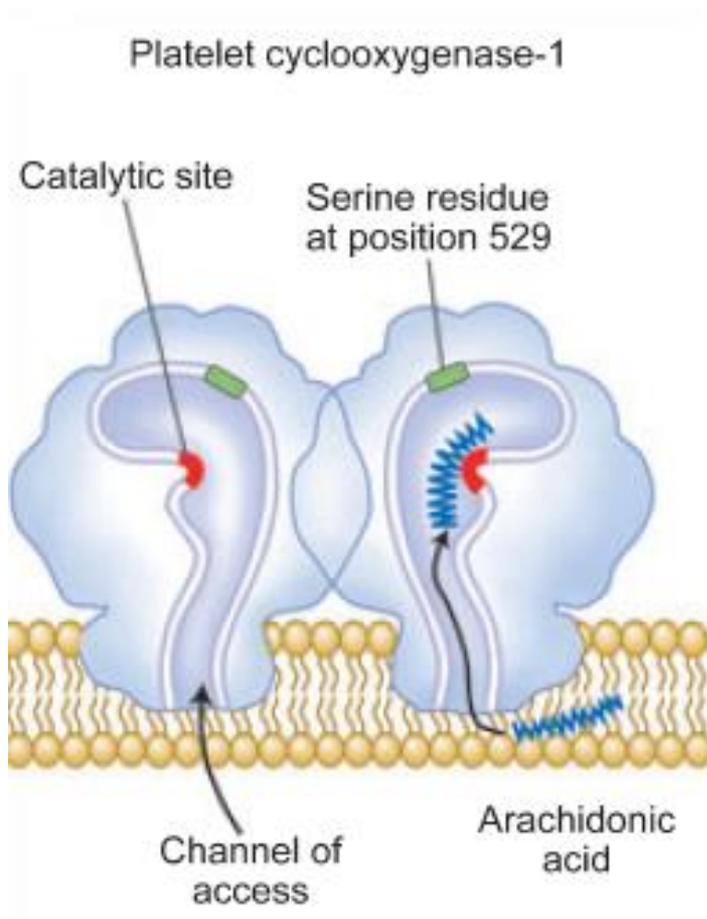


# Nota 66 AIFA GU 197, 24/8/2012

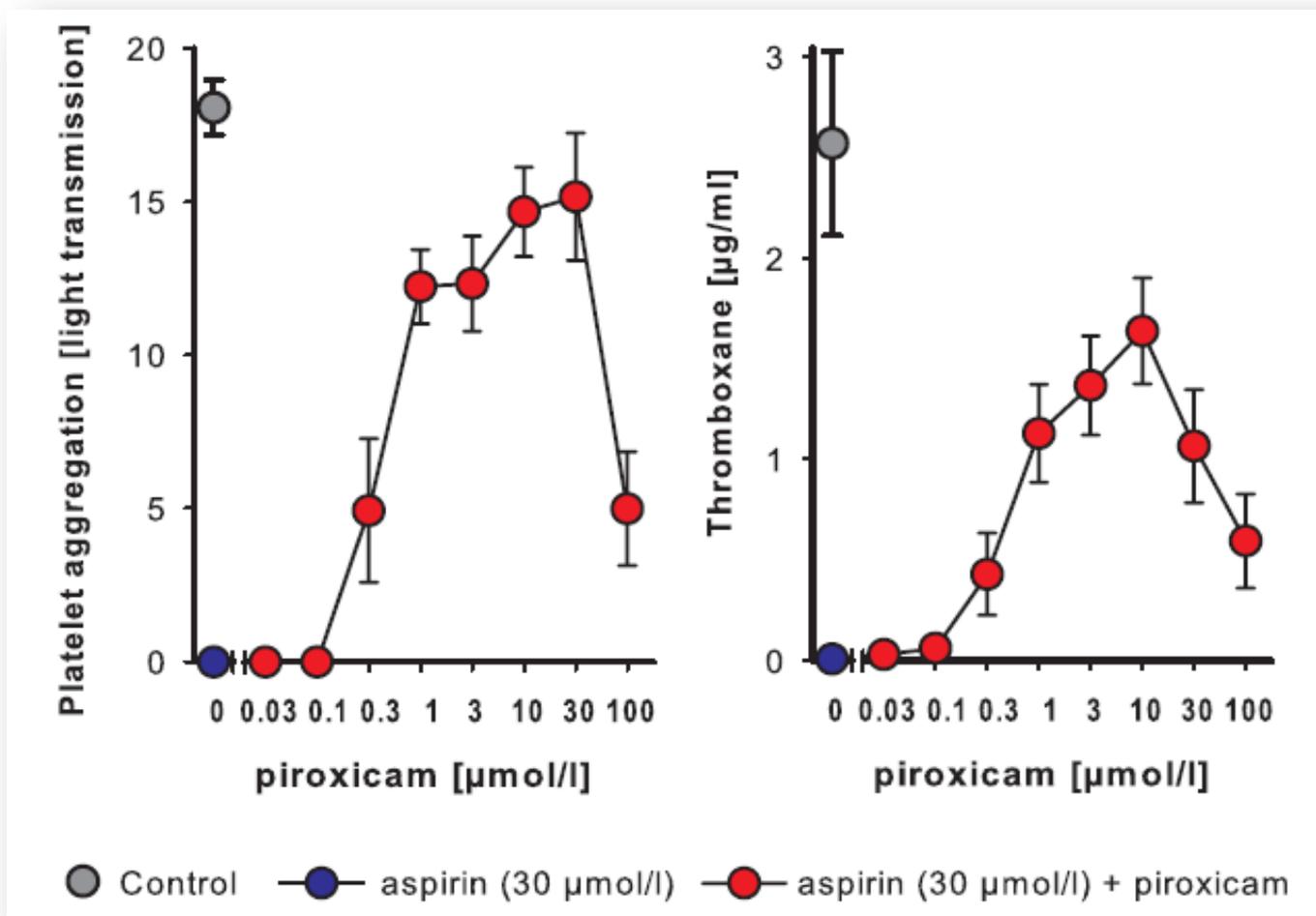
- **FANS e COXIB** vanno utilizzati nel trattamento sintomatico alla **dose minima efficace per il periodo più breve possibile.**
- Tutti i FANS sono associati a **tossicità gastrointestinale grave**, con rischio maggiore per gli **anziani** e sono **contro-indicati nello scompenso cardiaco grave.**
- I **COXIB** sono **contro-indicati** nella **cardiopatía ischemica**, nelle **patologie arteriose periferiche**, nello **scompenso cardiaco moderato e grave.**



# Ibuprofene interferisce con ASA impedendo l'inibizione irreversibile della COX-1 piastrinica



# I FANS riducono fortemente l'azione anti-aggregante piastrinica di Aspirina



# Progetto

## **CARDIO PAIN** in Roccadaspide...l'isola che c'è!

**SETTEMBRE 2013**

Corso di Formazione  
E.C.M.



**CARDIO PAIN** in Roccadaspide...l'isola che c'è!

**RAZIONALE ED OBIETTIVI**

Il 15 marzo 2010 è entrata in vigore la Legge 38, prima normativa italiana che riconosce il dolore come malattia e regola l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore.

A partire da questa data, i clinici sono tenuti a monitorare l'intensità del dolore, verificarne l'evoluzione, documentare le terapie impiegate e il risultato antalgico conseguito (articolo 7).

Con l'introduzione della nuova normativa, sono state modificate le norme prescrittive relative agli analgesici oppiacei rese più agevoli (articolo 10) per tutti i medici che possono utilizzare il normale ricettario del Servizio Sanitario Nazionale.

In base agli attuali protocolli terapeutici, nell'impossibilità d'impiego nei pazienti cardiopatici di farmaci antalgici quali FANS ed COXIB, l'utilizzo dei farmaci oppiacei, in presenza di dolore moderato-severo risulta essere la terapia più appropriata.

Cruciale è la figura dello specialista cardiologo per sensibilizzare i MMG al corretto trattamento del paziente cardiopatico in presenza di dolore, per un doveroso recupero dell'appropriatezza terapeutica, per ottemperare a quanto la Legge 38/2010 prevede e soprattutto per garantire un'adeguata qualità di vita al paziente cardiopatico con dolore cronico benigno.

**DESTINATARI**

MMG del Distretto sanitario 69- Capaccio-Roccadaspide- ASL Salerno 3, referenti alla Cardiologia - UTIC (Day Hospital) del Dott. Raffaele Rotunno

**Consigli terapeutici in conformità alle disposizioni della  
nota AIFA 66 (G.U. n°197 del 24 agosto 2012, aggiornata al  
15/07/13) da trascrivere all'atto della dimissione  
ospedaliera**



# Progetto CARDIO PAIN in Roccadaspide...l'isola che c'è!



## Progetto CARDIO PAIN in Roccadaspide...l'isola che c'è!

Consigli terapeutici in conformità alle disposizioni della nota AIFA 66 (G.U. n°197 del 24 agosto 2012, aggiornata al 15/07/13) da trascrivere all'atto della dimissione ospedaliera



Secondo la nota 66/AIFA (G.U. n°197 del 24 agosto 2012, aggiornata al 15/07/13) in questo paziente, affetto da scompenso cardiaco grave (III classe NYHA), è controindicato l'uso di tutti i FANS e dei Coxib



Secondo la nota 66/AIFA (G.U. n°197 del 24 agosto 2012, aggiornata al 15/07/13) in questo paziente, affetto da scompenso cardiaco grave (IV classe NYHA), è controindicato l'uso di tutti i FANS e dei Coxib



Secondo la nota 66/AIFA (G.U. n°197 del 24 agosto 2012, aggiornata al 15/07/13) in questo paziente, affetto da scompenso cardiaco moderato (II classe NYHA), è controindicato l'uso dei Coxib e di diclofenac



Secondo la nota 66/AIFA (G.U. n°197 del 24 agosto 2012, aggiornata al 15/07/13) in questo paziente con Frazione d'Eiezione del ventricolo  $eg < 50\%$  vanno usati con cautela i Coxib



Secondo la nota 66/AIFA (G.U. n°197 del 24 agosto 2012, aggiornata al 15/07/13) in questo paziente, affetto da SCA, è controindicato l'uso dei Coxib e di diclofenac



Secondo la nota 66/AIFA (G.U. n°197 del 24 agosto 2012, aggiornata al 15/07/13) in questo paziente, affetto da cardiopatia ischemica cronica, è controindicato l'uso dei Coxib e di diclofenac



Secondo la nota 66/AIFA (G.U. n°197 del 24 agosto 2012, aggiornata al 15/07/13) in questo paziente, affetto da ipertensione arteriosa sistemica, vanno usati con cautela i Coxib e diclofenac



Secondo la nota 66/AIFA (G.U. n°197 del 24 agosto 2012, aggiornata al 15/07/13) in questo paziente con fattori di rischio cardiovascolare vanno usati con cautela i Coxib e diclofenac



Secondo la nota 66/AIFA (G.U. n°197 del 24 agosto 2012, aggiornata al 15/07/13) in questo paziente, affetto da stroke, è controindicato l'uso dei Coxib e di diclofenac



Secondo la nota 66/AIFA (G.U. n°197 del 24 agosto 2012, aggiornata al 15/07/13) in questo paziente, affetto da arteriopatia ostruttiva periferica, è controindicato l'uso dei Coxib e di diclofenac



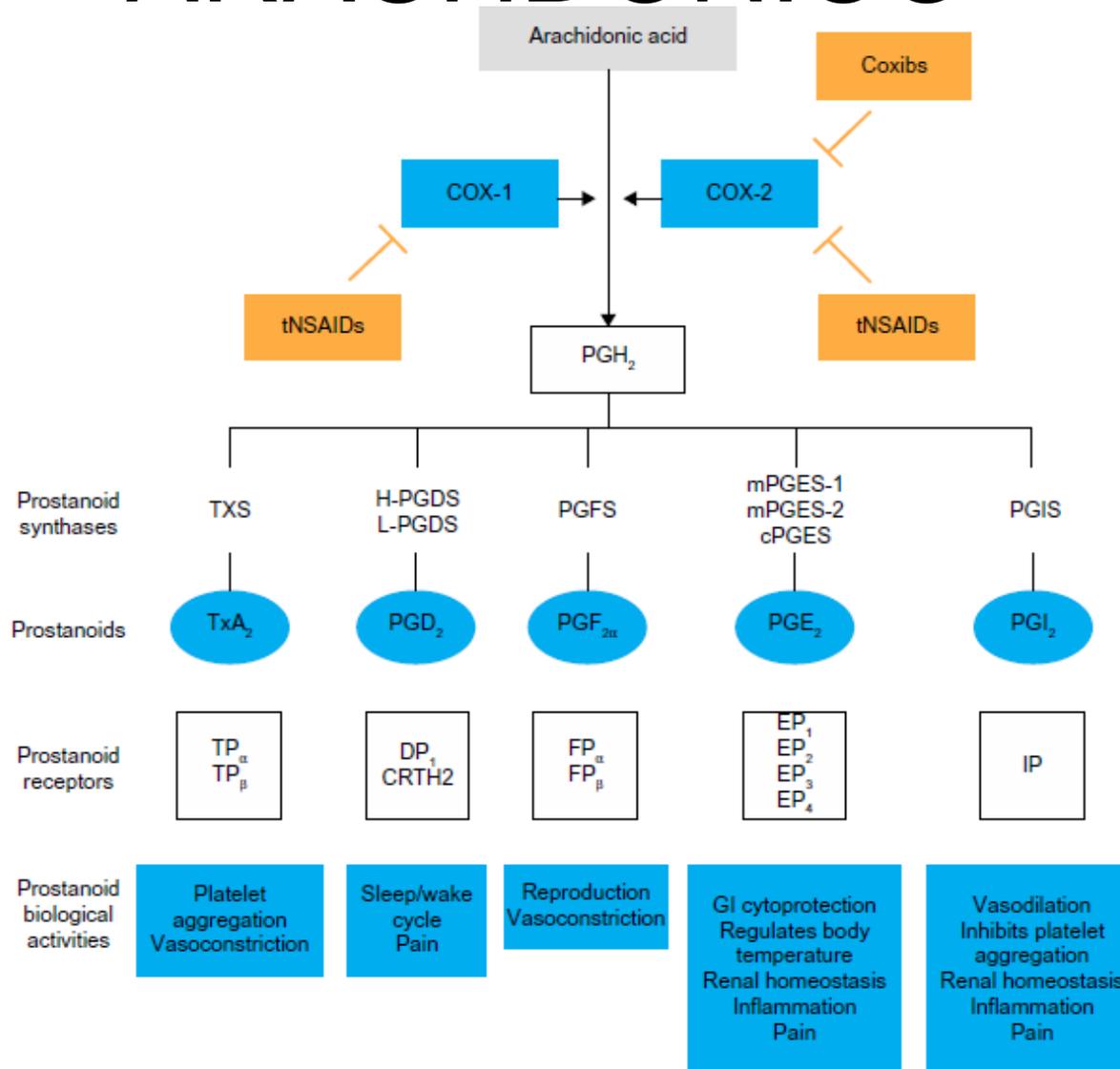
# Paracetamol and analgesic nephropathy: Are you kidneying me?

15 December 2014

Freya Waddington  
Mark Naunton  
Jackson Thomas

**Conclusion:** There is a lack of concrete data regarding causative analgesics, including paracetamol. Patients should therefore not be withheld paracetamol, an effective and commonly recommended agent, for fear of worsening renal function.

# CASCATA DELL'ACIDO ARACHIDONICO





*Journal of the*

**AMERICAN GERIATRICS SOCIETY**

**SPECIAL ARTICLE**

## *Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons*

*American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons*

**AUGUST 2009—VOL. 57, NO. 8**

Raccomandazioni specifiche

(American Geriatric Society Maggio 2009) per la terapia del dolore nel paziente anziano:

### **Farmaci non oppioidi:**

- **I FANS non selettivi e inibitori selettivi di COX-2** possono essere utilizzati, raramente, per brevi periodi di tempo e con estrema cautela, in pazienti altamente selezionati (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).

## Raccomandazioni specifiche (American Geriatric Society Maggio 2009) per la terapia del dolore nel paziente anziano:

### **Oppioidi:**

- **tutti i pazienti con dolore cronico moderato-severo**, che influisce sulla qualità di vita, sulle relazioni sociali e sullo stato funzionale, dovrebbero essere sottoposti a terapia farmacologia con oppioidi (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte);
- **è di fondamentale importanza prevedere**, accertare e identificare gli eventi avversi potenzialmente legati agli oppioidi (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte);
- **quando si utilizzano dosi fisse** di oppioidi in combinazione con paracetamolo e/o FANS è opportuno ridurre il dosaggio di questi ultimi;

# Guidance on the management of pain in older people

## Opioids

In carefully selected and monitored patients, opioids may provide effective pain relief as part of a comprehensive pain management strategy [106]. Use of strong opioids in the management of chronic, severe cancer and non-cancer pain in older people has been reviewed [107]. RCTs have demonstrated short-term efficacy in persistent musculoskeletal pain, including osteoarthritis and low back pain, and various neuropathic pains, such as post-herpetic neuralgia (PHN; a neuropathic condition most common in older people) and diabetic peripheral neuropathy. However, longer-term efficacy and safety data are lacking.

Although older people tend to require lower doses than younger individuals, opioid effects do not appear to vary with age [108] and careful dose titration based on individual response is required.

Having a similar mechanism of action, opioids share similar side effect profiles. Side effects, such as sedation, nausea and vomiting, may occur around opioid initiation or dose escalation and usually resolve after 2 or 3 days [110]. On the other hand, constipation does not readily improve and may be managed with laxative therapy [111] or a peripheral opioid antagonist (such as oral prolonged-release naloxone). Central side effects of opioids include drowsiness and dizziness. This may be associated



# Raccomandazioni British Geriatric Society 2013:

- ☺ **Oppiacei deboli:** gli effetti collaterali ne limitano fortemente l'uso,
- ☺ meglio un oppiaceo del III gradino a basso dosaggio
- ☺ Da preferire via orale e formulazioni a rilascio modificato (migliorano lo stato funzionale e l'interazione sociale).
- ☺ **Paracetamolo:** non superare i 2 g/die nei pazienti sottopeso (<50 Kg)
- ☹ Fentanyl TDS: non utilizzarlo come 1° scelta, da usare solo in un contesto di rotazione o switch



☺ Una preferenza può essere accordata alle formulazioni che riducono il rischio di abuso, come ad esempio l'associazione ossicodone/naloxone

# CARDIOVASCOLARE

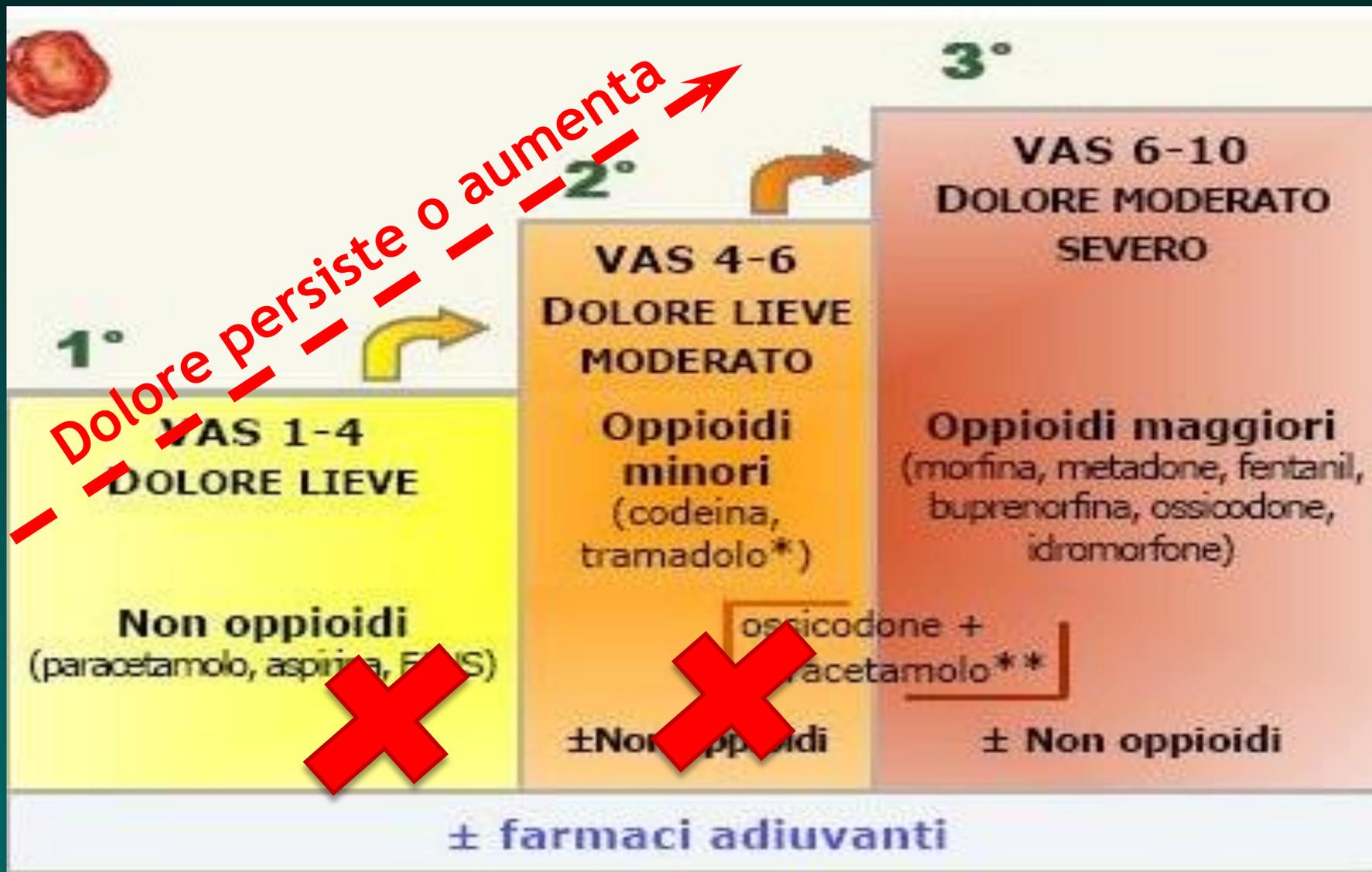


Diltiazem può causare ipotensione ed incrementare la tossicità di fentanyl se associate a tale farmaco, entrambi inibitori del citocromo CYP3A4.

La concentrazione plasmatica di fentanyl può aumentare anche se si somministra contemporaneamente ad amiodarone.

L'associazione di fentanyl con nicardipina e nifedipina può portare a severa ipotensione

# Gestione dolore - Scala a 3 step



**“ Poche delle cose  
che il medico fa  
sono più importanti  
dell’alleviare  
il dolore ”**

*Angell, 1982*

I CAN'T  
STAND IT!



Grazie per l'attenzione