



UNIVERSITÀ DI PISA

UNIVERSITÀ DI PISA

CORSO DI LAUREA IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

TITOLO

**REAZIONI AVVERSE AI FARMACI IN PAZIENTI ANZIANI
CHE ACCEDONO IN PRONTO SOCCORSO: FOCUS SULLE
INTERAZIONI POTENZIALI E LORO CONSEGUENZE
CLINICHE**

Relatore

Chiar.mo Prof. Corrado Blandizzi

Dott. Marco Tuccori

Candidato

Alessandra Marino

Anno Accademico 2012/2013

INDICE

PARTE GENERALE	3
1. Introduzione	4
1.1. Il trattamento farmacologico nel paziente anziano	6
1.2. Alterazioni fisiologiche nel paziente anziano	9
1.3. Appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano: i criteri di Beers	12
1.4. Frequenza e caratteristiche delle ADR nel paziente anziano	14
1.5. Le interazioni farmacologiche	18
1.5.1. Meccanismi delle interazioni farmacologiche	20
1.5.1.1. Interazioni farmaceutiche	20
1.5.1.2. Interazioni farmacocinetiche	21
1.5.1.3. Interazioni farmacodinamiche	30
1.5.2. Le interazioni farmacologiche nel paziente anziano	35
1.5.2.1. Frequenza delle interazioni farmacologiche nel paziente anziano	39
PARTE SPERIMENTALE	46
2. Obiettivi e metodi	47
3. Risultati	49
4. Discussione	57
5. Conclusioni	60
Glossario	61
Bibliografia	62
Ringraziamenti	

PARTE GENERALE

1. Introduzione

Le reazioni avverse a farmaci (adverse drug reactions - ADRs) rappresentano un onere considerevole nella gestione della salute pubblica. Nei paesi occidentali, sono causa del 3-5% di tutte le ospedalizzazioni, e sono responsabili del 5-10% dei costi di ricovero ospedaliero. I pazienti anziani sono particolarmente suscettibili allo sviluppo di una ADR, poichè nell'anziano sono presenti alterazioni della fisiologia che rendono questi pazienti particolarmente vulnerabili allo sviluppo di risposte inattese nel corso di trattamenti farmacologici. È noto anche che il paziente anziano assume di solito più farmaci contemporaneamente rispetto al resto della popolazione. Nell'insieme, queste considerazioni giustificano un maggiore rischio di ADR e di interazioni farmacologiche (IF) negative nell'età avanzata anche se ad oggi non sono ancora disponibili dati conclusivi riguardo l'incidenza di ADR nel paziente anziano ed i possibili fattori di rischio coinvolti. Inoltre, nonostante siano ormai note le possibili associazioni di farmaci che possono dare origine ad eventi avversi, l'incidenza delle interazioni che possono indurre reazioni avverse rimane ancora non completamente definita e difficile da stimare (Onder et al., 2002).

Il secolo passato ha visto grandi cambiamenti nell'aspettativa di vita nei paesi occidentali. L'Italia risulta essere il Paese al mondo in cui il tasso di invecchiamento della popolazione è il più intenso e veloce. I dati demografici confermano il costante incremento della vita media della popolazione italiana che ha caratterizzato tutto il secolo trascorso e che ha portato nel 2001 la speranza di vita alla nascita a 76.7 anni per gli uomini e a 82.9 anni per le donne. Inoltre, dall'Annuario Statistico Italiano 2012 dell'Istat, l'Istituto riporta che la speranza di vita alla nascita migliora sia per gli uomini (79.4 anni) che per le donne (84.5 anni) (OsMed, 2012). Questi cambiamenti

nell'aspettativa di vita sono la conseguenza del miglioramento generale dello stile di vita che è andato di pari passo al miglioramento degli interventi medici, specialmente per quanto riguarda i trattamenti farmacologici (Martin and George, 2002).

1.1. Il trattamento farmacologico nel paziente anziano

La terapia farmacologica negli anziani è caratterizzata dall'assunzione di politerapie e da trattamenti ad uso cronico, ciò sta a significare che una volta iniziata la terapia, questa si protrae per almeno 6 mesi (Ridout et al., 1986). Questo sottolinea la necessità di valutare con più attenzione le prescrizioni multiple e di revisionare regolarmente le terapie farmacologiche prescritte ai pazienti anziani.

La politerapia nel paziente anziano è legittimata da diverse ragioni. In primis, la prevalenza di molte patologie nello stesso paziente è età correlata, raramente è possibile raggiungere una adeguata risposta terapeutica tramite l'impiego di un singolo farmaco ed inoltre spesso la prescrizione di più farmaci è giustificata al fine di neutralizzare o minimizzare il rischio di effetti collaterali (Martin and George, 2002).

In ogni caso, uno dei più importanti fattori che può predire l'insorgenza di reazioni avverse ai farmaci, è il numero di farmaci assunti contemporaneamente (Leach and Roy, 1986; Bax et al., 1987). Per l'insorgenza di più cronicità concomitanti, gli anziani hanno spesso bisogno di assumere un numero elevato di farmaci: più del 40% assume settimanalmente cinque o più farmaci differenti, inclusi quelli da banco, e il 12% ne assume almeno dieci (Kaufman et al., 2002). Essendo contestuale la fragilità, gli anziani possono maggiormente risentire degli effetti indesiderati e della tossicità della politerapia. Un anziano che assume oltre cinque farmaci ha il 35% di probabilità di subire come conseguenza una qualche reazione avversa (Hanlon et al. 1997; Slabaugh et al. 2010). Ottenere un corretto equilibrio tra benefici e rischi è spesso molto complesso: i farmaci sono sperimentati su popolazioni ideali, raramente in soggetti ultrasettantenni e di sesso femminile, mentre la popolazione anziana che ne fa normalmente uso ha elevato grado di comorbidità e disabilità, associate spesso a

deficit cognitivi e ulteriore fragilità sociale. Anche il rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed) 2012 conferma che l'utilizzazione dei medicinali si concentra in maniera significativa in alcune fasce di età della popolazione e in funzione del sesso nello specifico delle malattie di genere. Complessivamente l'andamento della spesa e dei consumi medi è fortemente dipendente dalla fascia d'età in cui è compreso il paziente (Tabella 1).

Tabella 1. Distribuzione per età della spesa e dei consumi territoriali * 2012								
Fasce di età	Spesa Lorda pro capite			Inc % su spesa totale	DDD/1000 ab die			Inc % su consumi totali
	Uomini	Donne	Totale		Uomini	Donne	Totale	
0-4	37,3	23,9	30,7	0,65	68,7	59,8	64,4	0,34
5-14	57,0	31,6	44,7	2,00	61,9	51,3	56,7	0,64
15-24	57,5	33,7	45,9	2,29	71,6	90,1	80,7	1,01
35-44	96,4	99,7	98,1	6,81	225,8	282,0	254,3	4,42
45-54	182,6	169,2	175,8	11,79	586,6	578,8	582,6	9,81
55-64	329,6	301,1	314,8	17,81	1.362,9	1.202,1	1.279,7	18,17
65-74	554,4	512,2	531,9	24,31	2.568,2	2.263,7	2.405,4	27,59
≥ 75	743,3	621,2	667,8	29,81	3.513,8	3.024,7	3.211,4	35,97
Tutte le fasce	220,8	218,0	219,3	100,0	843,8	902,2	874,0	100,0

* Con esclusione dei consumi ospedalieri

Il sesso, rispetto all'età, incide in misura marginale sul consumo indistinto di farmaci. Le fasce di età superiori a 65 anni evidenziano una spesa pro capite per medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) fino a 3 volte superiore al valore medio nazionale; per ogni individuo che entra nella fascia d'età maggiore di 65 anni il SSN deve sostenere una spesa farmaceutica di quasi 5 volte superiore rispetto a quella che mediamente sosteneva per lo stesso individuo nelle fasce inferiori. Questo risultato si realizza per effetto di una prevalenza d'uso dei farmaci che passa da circa il 45% della popolazione nella fascia d'età adulta, ad oltre il 90% degli individui con più di 74 anni (Figura 1); ovvero la quasi totalità dei soggetti con più di 74 anni assume almeno un medicinale (Figura 1). La popolazione con più di 65 anni assorbe oltre il 50% della spesa

complessiva e oltre il 60% delle defined daily dose (DDD) totali (Figura 1). In termini di consumi, un individuo con più di 65 anni consuma ogni giorno in media 2.4 dosi unitarie di medicinali e, quando entra nella fascia di età con più di 74 anni, le dosi unitarie diventano 3.2 (Tabella 1 e Figura 2) (OsMed, 2012).

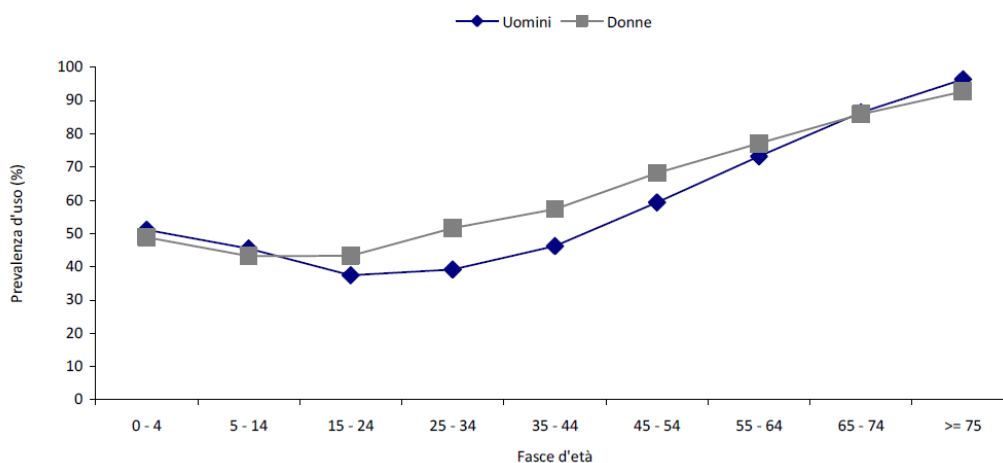


Figura 1. Andamento della prevalenza d'uso per età e sesso dei farmaci territoriali 2012

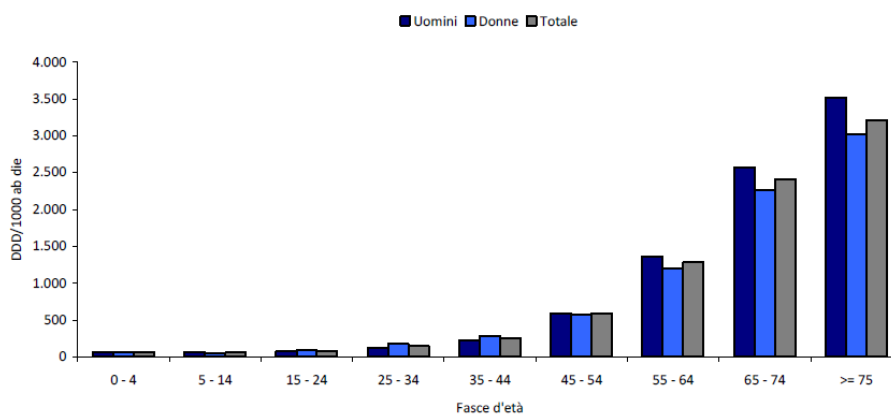


Figura 2. Andamento delle DDD/1000 ab die territoriali per età e sesso

1.2. Alterazioni fisiologiche nel paziente anziano

Nel corso del processo di invecchiamento, i graduali cambiamenti farmacocinetici (Tabella 2) e farmacodinamici (Tabella 3) aumentano la variabilità individuale della risposta al trattamento farmacologico. Le *variazioni farmacocinetiche* (Tabella 2) sono il risultato di modificazioni della composizione dell'organismo e della funzionalità degli organi deputati all'eliminazione dei farmaci. La riduzione della massa corporea magra, dell'albumina sierica e dell'acqua corporea totale, associate all'aumento della percentuale del grasso corporeo, alterano la distribuzione dei farmaci in relazione alla loro liposolubilità e al loro legame con le proteine plasmatiche. Nell'anziano la clearance di molti farmaci è ridotta. La funzionalità renale declina più o meno rapidamente fino a circa il 50% rispetto al livello normale dell'adulto. Anche il flusso sanguigno epatico e la biotrasformazione dei farmaci sono ridotti nell'anziano, sebbene in modo molto variabile. In generale, l'attività dei citocromi (CYP) epatici è ridotta, mentre i meccanismi di coniugazione sono relativamente conservati. Spesso l'emivita di eliminazione dei farmaci aumenta a causa di un maggiore volume apparente di distribuzione dei farmaci liposolubili e/o di una riduzione della clearance renale e metabolica (Goodman and Gilman, 2008). La Tabella 2 riassume le principali alterazioni farmacocinetiche a cui può essere soggetto il paziente anziano e gli effetti di tali alterazioni (Corsonello et al., 2010).

Tabella 2. Alterazioni farmacocinetiche correlate all'età		
Processo	Alterazione correlata all'età	Effetti
Assorbimento	Aumento del pH gastrico	Riduzione lieve dell'assorbimento
	Rallentamento dello svuotamento gastrico	
	Riduzione del flusso sanguigno splancnico	
	Riduzione della superficie di assorbimento	
	Riduzione motilità gastro-intestinale	
Distribuzione	Aumento massa grassa	Aumento del volume di distribuzione ed emivita dei farmaci lipofili
	Riduzione massa magra	
	Riduzione acqua corporea totale	Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci idrosolubili
	Riduzione albumina sierica	Aumento delle frazioni libere dei farmaci acidi fortemente legati alle proteine
	Aumento della glicoproteina acida α -1	Riduzione delle frazioni libere dei farmaci basici
Metabolismo	Riduzione del flusso sanguigno epatico e della massa del fegato	Riduzione del metabolismo di primo passaggio e del metabolismo di fase I
Escrezione	Riduzione flusso sanguigno renale	Alterazione dell'eliminazione renale di farmaci idrosolubili
	Riduzione tasso di filtrazione glomerulare	

Le variazioni molecolari e cellulari correlate all'età possono modificare la risposta ai farmaci in età avanzata. In particolare nell'anziano la sensibilità dei sistemi recettoriali può essere alterata, con conseguenti *variazioni farmacodinamiche* (Tabella 3). Ad esempio, gli effetti dei bloccanti neuromuscolari possono intensificarsi con l'avanzare dell'età. Inoltre, i pazienti anziani tendono a manifestare una maggiore sensibilità ai farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (SNC). Pertanto la somministrazione di barbiturici, benzodiazepine, litio, analgesici oppioidi, antidepressivi triciclici e antipsicotici fenotiazinici può evocare reazioni avverse. Gli antistaminici e i glucosidi cardioattivi possono facilmente indurre confusione e disorientamento e, a livello del sistema nervoso autonomo, la sensibilità dei recettori β -adrenergici a farmaci agonisti ed antagonisti può diminuire. Anche il rischio di ipotensione ortostatica risulta aumentato nei soggetti anziani che assumono farmaci antipertensivi, diuretici, antidepressivi e antipsicotici. Si riscontra inoltre un incremento dell'incidenza di

iperpotassiemia nei pazienti anziani trattati con diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, amiloride), ACE-inibitori e antiinfiammatori non steroidei (FANS), probabilmente a causa di una riduzione della funzione renale (Rossi et al., 2005). La Tabella 3 riporta alcuni esempi di alterazioni farmacodinamiche età-correlate e le possibili conseguenze cliniche nel paziente anziano (Trifirò et al., 2011).

Tabella 3. Alterazioni farmacodinamiche correlate all'età				
Classe di farmaci	Alterazioni farmacodinamiche correlate all'età	Possibili conseguenze cliniche	conseguenze	Avvertenze per l'uso nell'anziano
Calcio-antagonisti	Riduzione della responsività dei barocettori ad una diminuzione della pressione sanguigna Maggiore effetto di oppressione seno-atriale e minor prolungamento dell'intervallo PR (per esempio, diltiazem e verapamil).	Effetto ipotensivo marcato che può portare ad ipotensione ortostatica e cadute Riduzione della frequenza cardiaca (per es. diltiazem e verapamil)		Aggiustamento della dose, specialmente in caso di assunzione contemporanea di altri farmaci che possono ridurre la pressione sanguigna o la frequenza cardiaca
β-bloccanti	Alterazione nei segnali di trasduzione dei β-recettori e down-regulation dei recettori β-adrenergici	Ridotta efficacia alle dosi standard di β-bloccanti		Monitorare i pazienti sottoposti ad aumento di dosaggio del farmaco
α-bloccanti	Non sono riportate alterazioni correlate all'età per quanto riguarda la responsività agli α-adrenocettori	Nonostante non vi siano cambiamenti correlati all'età per quanto riguarda la responsività agli α-adrenocettori, l'ipotensione posturale si verifica spesso, specialmente per i pazienti anziani che assumono diuretici o altri farmaci vasodilatatori		Aggiustamento della dose per l'assunzione contemporanea di diuretici o altri farmaci vasodilatatori
Diuretici	Riduzione della risposta diuretica e natriuretica, come risultato di un tasso di filtrazione glomerulare ridotto I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici Alterazione dei meccanismi adattivi ed omeostatici	Efficacia ridotta delle dosi convenzionali di diuretici, specialmente con la co-somministrazione di FANS Aumento del rischio di ipokaliemia, ipomagnesemia, iponatriemia (per es. i diuretici tiazidici)		Cautela in caso di aumento del dosaggio del farmaco Se possibile, evitare la co-somministrazione di FANS e farmaci che possono indurre disordini metabolici

FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei

1.3. Appropriata prescrizione nel paziente anziano: i criteri di Beers

Gli eventi avversi a farmaci nell'anziano non sempre sono così prevedibili; la terapia farmacologica potrebbe risentire di patologie renali, epatiche e cardiache, rendendo di conseguenza più difficile il management del paziente. A loro volta i farmaci potrebbero esacerbare condizioni cliniche preesistenti (si pensi ad esempio all'uso di diuretici nel paziente diabetico o di FANS nel paziente iperteso). Oltre a ciò le reazioni avverse a farmaci nell'anziano si possono presentare in modo aspecifico: sintomi come confusione mentale, costipazione, ipotensione e cadute, possono assumere i contorni di una patologia primitiva, ma potrebbero anche essere una reazione ad un farmaco di recente introduzione e non tollerato. Ne deriva che nell'inquadramento clinico di ogni anziano fragile debba essere dato particolare risalto all'anamnesi farmacologica.

L'appropriata prescrizione nel paziente anziano è considerata ormai uno dei maggiori problemi nella sanità pubblica, vista la correlazione con il tasso di mortalità ed i costi conseguenti alla gestione delle ADR (Guaraldo, 2011). Nel corso degli anni sono state sviluppate diverse strategie per consentire l'identificazione delle prescrizioni inappropriate. I principali metodi si basano su criteri impliciti, che includono il giudizio clinico basato sulla letteratura medico-scientifica, e criteri espliciti che sfruttano liste dettagliate di farmaci il cui utilizzo sarebbe da evitare nel paziente anziano. Tra i criteri espliciti maggiormente usati si possono certamente ricordare i "criteri di Beers" creati nel 1991 e aggiornati nel 1997 e 2002. Nel 2003 *Archives of Internal Medicine* (Fick, 2003) pubblicò le conclusioni di un "consensus panel", coordinato dallo stesso Beers, sugli effetti avversi da farmaci nei soggetti con oltre 65 anni. Il lavoro includeva nei criteri di Beers numerose molecole, indicando oltre 40 farmaci o categorie di farmaci come potenzialmente rischiosi, inappropriate o inefficaci.

Benché non più aggiornati con le nuove molecole, questi criteri costituiscono tuttora il riferimento di base per la prescrizione farmaceutica in favore degli anziani.

Da una recente pubblicazione è stato dimostrato che, sulla base dei criteri di Beers, la prescrizione inappropriata di medicinali è associata ad eventi avversi, che determinano soprattutto ospedalizzazione nei pazienti anziani (Guaraldo, 2011).

Diversi studi hanno cercato di effettuare una stima della prescrizione di farmaci potenzialmente inappropriati, facendo una valutazione trasversale i tassi oscillano tra il 6 e il 41% (Kaur et al., 2009). Per quanto riguarda l'appropriatezza prescrittiva in ambito ambulatoriale, uno studio di Gurwitz et al. (2003) ha permesso di stimare l'incidenza di eventi avversi a farmaco e la proporzione di eventi avversi potenzialmente prevenibili. Il tasso complessivo di eventi avversi è stato di 50.1 per 1000 anni-paziente, con una proporzione di eventi prevenibili di 13.8 per 1000 anni-paziente. Gli eventi maggiormente prevenibili erano quelli correlati a trattamenti per la prevenzione cardiovascolare, diuretici, analgesici non oppioidi, ipoglicemizzanti ed anticoagulanti. Altri studi hanno confermato che l'uso inappropriato di farmaci per la prevenzione cardiovascolare e per il trattamento del diabete sono il motivo più comune di ospedalizzazione indotta da eventi avversi (Chiatti et al., 2012). Uno studio condotto nel paziente anziano ha valutato la prescrizione potenzialmente inappropriata dei farmaci secondo i criteri di Beers ed è risultato che la prevalenza di farmaci potenzialmente inappropriati era pari al 23% delle prescrizioni (Fick et al., 2001). Un altro studio condotto nel paziente anziano con età ≥ 65 anni, ha dimostrato che il 40% dei pazienti assumeva almeno un farmaco inappropriato esponendo questi pazienti al rischio di incorrere in un evento avverso a farmaco (Fick et al., 2008).

1.4. Frequenza e caratteristiche delle ADR nel paziente anziano

Le alterazioni fisiologiche a cui è soggetto il paziente anziano e l'aumento della prevalenza della politerapia associata all'invecchiamento possono incidere sull'aumento del rischio dell'utilizzo inappropriato dei farmaci, il sottoutilizzo di trattamenti efficaci, errori terapeutici, interazioni farmaco-farmaco e farmacopatologia, tutte condizioni che possono portare all'insorgenza di una reazione avversa (Martin and George, 2002; Chiatti et al., 2012).

Una ADR viene definita come qualsiasi effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tale definizione comprende anche gli errori terapeutici, gli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso il sovradosaggio, l'uso improprio, l'abuso del medicinale, nonché l'esposizione al farmaco per motivi professionali (Direttiva 2010/84/UE).

Gli eventi avversi a farmaci sono una delle maggiori cause di ospedalizzazione nel paziente anziano. Tuttavia, dati conclusivi circa gli eventi avversi a farmaci che determinano ospedalizzazione in questa popolazione sono ancora molto limitati (Budnitz et al., 2011).

Come riportato da numerosi studi, le ADR sono una problematica diffusa negli anziani e rappresentano la causa del 3-24% delle ospedalizzazioni in questa fascia d'età (Williamson and Chopin, 1980; Smucker and Kontak, 1990; Lindley et al., 1992; Moore et al., 1998; Mannesse et al., 2000, Onder et al., 2002, Lazarou et al., 1998). Sono stati identificati vari fattori di rischio, che includono la prescrizione di farmaci non necessari o che possono dare origine ad interazioni, o ancora farmaci controindicati (Lindley et al., 1992). Una più recente analisi effettuata da uno studio svedese ha dimostrato che

la percentuale di ospedalizzazioni causate da ADR varia dal 4% nei pazienti adulti fino al 16% nei pazienti anziani, e oscilla tra la quarta e la sesta causa di morte nei pazienti ospedalizzati (SNIPH, 2007).

Un minor numero di studi sono stati effettuati per determinare l'incidenza di ADR durante il ricovero ospedaliero, i dati disponibili dimostrano un'incidenza di ADR pari al 5% con un range compreso tra l'1.5% e il 20% (Seidl et al., 1966; Hurwitz et al., 1969, Skott and Geise, 1984, Leach and Roy, 1986, Lindley et al., 1992). Tale incidenza si è dimostrata maggiore nei pazienti anziani. Uno studio prospettico condotto su 1,160 pazienti osservati durante il ricovero ospedaliero, ha dimostrato che il 10.2% dei pazienti sviluppa una ADR e che nel paziente con età superiore ai 60 anni l'incidenza aumenta fino al 15.4% (Hurwitz et al., 1969). Un altro studio condotto da Seidl et al. (1966) ha dimostrato che il 13.6% dei pazienti ospedalizzati sviluppa una ADR durante l'ospedalizzazione, mentre l'incidenza si è dimostrata più alta, fino al 24% nei pazienti ottantenni (Seidl et al., 1966). Alcune classi di farmaci sembrano essere maggiormente coinvolte nello sviluppo di ADR se prescritte nel paziente anziano, in particolar modo i farmaci cardiovascolari (antiipertensivi, diuretici e digossina), i FANS ed i farmaci ad azione sul SNC (Martin and George, 2002). La Tabella 4 riporta alcuni esempi di ADR correlate a farmaci prescritti comunemente nel paziente anziano (Beyth and Shorr, 2002).

Tabella 4. Esempi di ADR nel paziente anziano	
Farmaco	ADR
Narcotici	Costipazione
Aminoglicosidi	Insufficienza renale, perdita dell'udito
Anticolinergici	Secchezza delle fauci, costipazione, ritenzione urinaria, delirio
Antiarritmici	Diarrea, ritenzione urinaria
Diuretici	Disidratazione, iponatremia, ipokaliemia, incontinenza
Antipsicotici	Delirio, sedazione, ipotensione, disordini extrapiramidali
Sedativo-ipnotici	Sedazione eccessiva, delirio, disturbo dell'andatura

Uno studio più recente condotto da Budnitz et al. (2011) ha cercato di stimare la frequenza ed i tassi di ospedalizzazione nei pazienti anziani, successivi all'accesso in Pronto Soccorso dovuto ad un evento avverso a farmaco, al fine di definire il ruolo causale dei farmaci coinvolti (Budnitz et al., 2011).

Nel periodo preso in esame (2007-2009), sono state effettuate circa 265,802 (IC 95%, 184,040 - 347,563) visite/anno al Pronto Soccorso per eventi avversi a farmaco in pazienti con età ≥ 65 anni. È stato stimato che il 37.5% di queste visite ha richiesto ospedalizzazione (99,628 visite; IC 95%, 27.7 - 40.5). Includendo il ricovero ospedaliero (34.1%; IC 95%, 27.7 - 40.5), l'osservazione breve (2.2%; IC 95%, 1.2 - 3.3), ed il trasferimento ad un altro ospedale (1.1%; IC 95%, 0.5 - 1.7). Quasi la metà delle ospedalizzazioni per eventi avverse a farmaci (48.1%; IC 95%, 44.6 - 51.6) ha coinvolto adulti con età superiore agli 80 anni. Il tasso di ricoveri nella popolazione per eventi avversi a farmaci era 3.5 volte più elevato nei soggetti con età ≥ 85 anni (4.6 ospedalizzazioni per 1000 pazienti [95% IC, 2.5 - 6.8]) rispetto ai soggetti con età compresa tra i 65 e i 69 anni di età (1.3 [95% CI, 0.7 - 1.8]). Circa i due terzi delle ospedalizzazioni erano dovuti a sovradosaggio non intenzionale (65.7%; IC 95%, 60.1 - 71.3) (Budnitz et al., 2011).

Le 5 categorie terapeutiche maggiormente implicate nelle ospedalizzazioni per eventi avversi sono state: agenti ematologici, agenti endocrini, agenti cardiovascolari, agenti attivi sul SNC, e gli agenti antiinfettivi, coinvolti nell'88.3% (95% IC, 84.7 - 91.9) delle ospedalizzazioni per eventi avversi ai farmaci. Gli agenti antineoplastici, gli agenti ematologici, gli agenti endocrini e gli agenti cardiovascolari sono state le categorie terapeutiche maggiormente implicate nelle ospedalizzazioni conseguenti all'accesso in Pronto Soccorso (Budnitz et al., 2011).

I 4 farmaci più comunemente implicati - warfarin (33.3%), insuline (13,9%), agenti antiaggreganti orali (13.3%), e agenti ipoglicemizzanti orali (10.7%) - sono coinvolti in due terzi delle ospedalizzazioni (67.0%; 95% IC, 60.0 - 74.1), e rimangono i farmaci più comunemente implicati stratificando per età (da 65 a 74 anni, da 75 a 84, e 85 anni ed oltre) e sesso (Budnitz et al., 2011).

L'1.2% delle ospedalizzazioni per eventi avversi ai farmaci sono state attribuite a farmaci ad alto rischio ed il 6.6% è stato attribuito ai farmaci potenzialmente inappropriati secondo i criteri di Beers (Budnitz et al., 2011).

I risultati dello studio di Budnitz et al. (2011) possono essere confrontati con i risultati di altri tre studi (Jha et al., 2001; McDonnell and Jacobs, 2002; Wu and Pantaleo, 2003), condotti alla fine degli anni novanta negli USA che, nonostante alcune differenze metodologiche, riportano tra i farmaci maggiormente coinvolti nello sviluppo di un evento avverso gli anticoagulanti ed i farmaci antidiabetici. Jha et al. (2001) nel loro studio hanno stimato che l'1.4% degli accessi avviene per l'insorgenza di un ADR (Jha et al., 2001). Allo stesso modo Budnitz et al. (2011), sulla base di 6.7 milioni di ricoveri d'emergenza stimati annualmente (Buie et al., 2010), hanno riscontrato che gli eventi avversi ai farmaci si verificano nell'1.5% dei ricoveri d'emergenza tra i pazienti anziani (1 ogni 67 ricoveri d'emergenza) (Budnitz et al., 2011).

1.5. Le interazioni farmacologiche

La somministrazione di due o più farmaci contemporaneamente è una pratica clinica sempre più frequente, finalizzata a migliorare il risultato terapeutico. Lo studio degli effetti di queste associazioni tuttavia ha evidenziato che si possono ottenere risultati variabili, sia positivi che negativi e che tali fenomeni si possono verificare anche tra farmaci somministrati in momenti diversi. Quindi l'IF è quella combinazione che produce una risposta farmacologica diversa da quella ottenibile dalla semplice somma degli effetti dei due farmaci associati (Rossi et al., 2005).

Quanti più farmaci vengono somministrati ad un paziente, tanto maggiore sarà il rischio che si manifestino reazioni indesiderate. Uno studio clinico ha rilevato che il rischio è pari al 7% tra i pazienti che assumono 6-10 farmaci diversi, ma sale esponenzialmente (40%) nei pazienti che assumono 16-20 farmaci. Si può supporre che ciò sia dovuto al manifestarsi di interazioni (Smith, 1969).

La prescrizione di politerapie è determinata dall'aumento parallelo di multimorbilità ed età. Di conseguenza, un anziano di 65 anni in media assume 5 farmaci contemporaneamente (Gallagher et al., 2008). L'apice nel numero di farmaci prescritti si raggiunge tra i 75 e gli 84 anni. Uno studio Europeo ha dimostrato che tra i pazienti con età media di 81 anni il 34-68% assume almeno 6 farmaci (Fialova et al., 2005). Una conseguenza della politerapia è il pericolo che le interazioni tra farmaci portino ad eventi avversi seri o riducano l'effetto terapeutico di alcuni principi attivi. Alcuni studi, condotti per valutare le cause di ricovero ospedaliero presso reparti di medicina, hanno dimostrato che nel 7% dei casi gravi le interazioni farmacologiche rappresentano la causa di accesso o permanenza ospedaliera prolungata (Thomsen et al., 2007; Lazarou et al., 1998; Smith et al., 2008). Conclusioni simili sono state tratte in

un precedente studio Austriaco condotto su 543 pazienti ricoverati (età media: 82 anni), in terapia con un numero di farmaci compreso tra 3.8 e 7.5 al momento dell'accesso in ospedale (Schuler et al., 2008). Gli autori hanno stimato che il 36% dei farmaci non era necessario e il 30% non era appropriato per gli anziani (Holt et al., 2010). Per il 10% dei pazienti, le interazioni avverse tra farmaci sono state considerate come la causa del ricovero ospedaliero, con il coinvolgimento di un'interazione farmacologica nel 18.7% dei casi (Davies et al., 2009).

Gli effetti avversi ai farmaci spesso sono una problematica prevenibile durante il trattamento ospedaliero. Uno delle frequenti cause è il dosaggio non corretto o erroneamente regolato, specialmente in pazienti con ridotta funzionalità renale (Hartmann et al., 2010). Uno studio Britannico condotto su 3,695 pazienti ha dimostrato che almeno il 15% dei pazienti manifesta effetti avversi ai farmaci durante il ricovero in ospedale, e in un quarto di questi la permanenza in ospedale viene prolungata (Hartmann et al., 2010). Prima che il sesso, l'età e il tipo di reparto (medico, chirurgico), il numero di farmaci prescritti contemporaneamente costituisce uno dei primi fattori di rischio predisponenti (Hartmann et al., 2010).

La conoscenza approfondita circa le IF può aiutare nello sviluppo di azioni preventive mirate ad evitare lo sviluppo di eventi avversi. A tal proposito, uno studio ha valutato gli effetti di un intervento informativo diretto al personale ospedaliero basato sulla valutazione delle interazioni farmacologiche. Tale intervento ha determinato la riduzione del numero di interazioni dal 66% al 54% e la riduzione del numero di effetti indesiderati dal 44% al 25% (Bertsche et al., 2010).

1.5.1. Meccanismi delle interazioni farmacologiche

I farmaci possono interagire mediante diversi meccanismi che possono dare origine ad interazioni farmaceutiche (interazioni chimico-fisiche), farmacocinetiche (per es., il rilascio di un farmaco nel suo sito di azione è alterato da un secondo farmaco) o farmacodinamiche (la risposta del bersaglio è modificata da un secondo farmaco) (Goodman and Gilman, 2008). Le interazioni che maggiormente danno origine ad eventi avversi sono quelle che coinvolgono farmaci di per sé potenzialmente tossici e con un indice terapeutico basso (Lin and Lu, 1998).

1.5.1.1. Interazioni farmaceutiche

I farmaci possono interagire chimicamente o fisicamente tra loro prima di essere somministrati al paziente o, in caso di preparazioni orali, prima di essere assorbiti. Quando due prodotti medicinali vengono uniti prima della somministrazione parenterale, essi possono interagire causando una riduzione significativa dell'attività farmacologica di uno o di entrambi. Poiché i farmaci contengono gruppi funzionali, è possibile che tra alcuni di loro si formino legami o si determinino modificazioni chimiche che ostacolano il loro assorbimento o alterano l'efficacia. Per esempio, il livello plasmatico dei chinoloni somministrati per via orale può essere ridotto dalla contemporanea somministrazione di antiacidi che contengono alluminio o magnesio. L'assorbimento di L-dopa o dell'associazione L-dopa/carbidopa è ridotto dalla contemporanea assunzione di integratori contenenti ferro, con conseguente perdita di efficacia della terapia. Recentemente, è stata dimostrata una riduzione nell'effetto protettivo dell'alendronato nella prevenzione della frattura d'anca se somministrato in concomitanza agli inibitori di pompa (Abrahamsen et al., 2011). Pertanto i farmaci non

devono essere miscelati tra loro prima della somministrazione, a meno che non vi sia una comprovata compatibilità chimica (Rossi et al., 2005).

1.5.1.2. *Interazioni farmacocinetiche*

Terapie farmacologiche concomitanti possono indurre alterazioni nelle fasi di assorbimento, distribuzione nei vari compartimenti, metabolismo ed eliminazione, determinando variazioni nelle concentrazioni effettive dei farmaci a livello dei siti d'azione. Le cause possono essere la formazione di complessi, la competizione per i trasportatori di efflusso o l'induzione di enzimi di metabolizzazione e trasportatori di efflusso (Cascorbi, 2011).

Tra i farmaci che determinano interazioni in fase di **assorbimento** possiamo riconoscere le sostanze che modificano il pH gastrico, la motilità gastrointestinale, la struttura della mucosa e la flora batterica intestinale (Rossi et al., 2005). La riduzione dell'assorbimento del farmaco può essere clinicamente rilevante se comporta una alterazione dei livelli plasmatici di farmaco fino a valori inferiori a quelli terapeutici. In realtà, poche interazioni farmaco-farmaco influenzano l'assorbimento farmacologico fino ad un grado clinicamente rilevante (May et al., 1987; McInnes and Brodie, 1988).

L'assorbimento è favorito quando il farmaco si trova nella forma non-ionizzata e più lipofila. Farmaci come antiacidi (sodio bicarbonato, magnesio idrossido), gli anti-H₂ (ranitidina, cimetidina) e gli inibitori della pompa protonica (omeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo) risultano quindi capaci di alterare la velocità e l'entità dell'assorbimento di altri farmaci agendo sul pH e di conseguenza sul loro grado di ionizzazione e di solubilità. Farmaci acidi come salicilati, alcuni antibiotici e alcuni antimicotici subiscono una riduzione del loro assorbimento quando incontrano un pH gastrico elevato e viceversa farmaci basici, quali gli antidiabetici orali, presentano allo

stesso pH un aumento di assorbimento con conseguente rischio di potenziamento dell'effetto ipoglicemizzante (Rossi et al., 2005).

Il tasso di farmaco assorbito può essere diminuito da farmaci come gli anticolinergici, che inibiscono la motilità gastrointestinale; invece, i farmaci come metoclopramide (che aumenta la motilità gastrointestinale) possono aumentare il tasso di assorbimento (Martin and George, 2002).

Alterazioni della mucosa gastrointestinale possono verificarsi in alcuni pazienti esposti a terapie antitumorali. Tali alterazioni possono diminuire la biodisponibilità di numerosi farmaci come la fenitoina, la digossina e il verapamil (Rossi et al., 2005).

L'assunzione orale di antibiotici a largo spettro, per un periodo sufficientemente lungo, causa una riduzione della normale flora batterica intestinale. I farmaci lassativi, appartenenti alla classe dei glucosidi antrachinonici, subiscono una riduzione dell'assorbimento quando associati ad antibiotici. La flora batterica infatti li metabolizza, eliminando le porzioni glucidiche, e solo in questa forma possono essere assorbiti. Al contrario, gli antibiotici a largo spettro causano un incremento della concentrazione plasmatica di farmaci quali digossina e L-dopa, mediato dall'inibizione del loro metabolismo da parte della flora batterica intestinale (Rossi et al., 2005).

Un ruolo particolarmente importante viene assunto da alcuni trasportatori di efflusso di molti farmaci come la glicoproteina P (P-gp, ABCB1), coinvolta nella resistenza alla chemioterapia nei tumori. La P-gp è espressa in molte barriere tissutali a livello di intestino, fegato, rene, barriera ematoencefalica, placenta, testicoli, linfociti e cellule tumorali. Un esempio di tipica interazione farmacologica a livello della P-gp è la più alta biodisponibilità del glicoside cardioattivo digossina in seguito alla co-somministrazione di verapamil. Alcuni esempi di induttori ed inibitori della P-gp sono riportati nella Tabella 5.

Tabella 5. Esempi di interazioni a livello di assorbimento intestinale: substrati, induttori ed inibitori della glicoproteina P (ABCB1)

Gruppo	Sostanza
Substrati	
Oppioidi	Loperamide, morfina
Antiipertensivi	Aliskiren, carvedilolo
Anticoagulanti	Dabigatran
Glicosidi cardiaci	Digossina
Immunosoppressori	Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus
Inibitori della proteasi	Indinavir, saquinavir
Statine	Atorvastatina, lovastatina, simvastatina
Agenti antineoplastici	Paclitaxel, antraci cline, alcaloidi della vinca, etoposide, imatinib
Induttori	
Anticonvulsivanti	Carbamazepina (oxcarbazepina), fenitoina, fenobarbital, primidone
Tubercolo statici	Rifampicina
Antiretrovirali	Efavirenz
Iperico	Iperforina
Inibitori	
Antimicotici	Itraconazolo, ketoconazolo
Bloccanti dei canali del calcio	Diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil
Antibiotici macrolidi	Eritromicina, claritromicina, no azitromicina
Inibitori della proteasi dell'HIV	Indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
Immunosoppressori	Ciclosporina
Farmaci antiaritmici	Amiodarone, chinidina, propafenone

L'induzione della P-gp può, accelerare il trasporto di efflusso e ridurre la biodisponibilità dei farmaci. Per la ciclosporina, ciò significa che la somministrazione contemporanea di rifampicina può portare a concentrazioni sub-terapeutiche. Rifampicina si lega intracellularmente al recettore nucleare PXR, uno dei maggiori regolatori del controllo trascrizionale dell'espressione della P-gp (Greiner et al., 1999; Geick et al., 2001). Altri ligandi di PXR, e perciò farmaci induttori, sono gli anticonvulsivanti, come la carbamazepina, fenobarbital, fenitoina ed efavirenz. Un caso di inaspettata rilevanza clinica è stato il rigetto acuto di trapianto in seguito all'ingestione di estratto di Iperico che ha determinato la riduzione della concentrazione di ciclosporina (Ruschitzka et al., 2000). Il composto responsabile è l'iperforina, presente nell'estratto di Iperico, identificata come ligando del PXR.

Le interazioni in fase di **distribuzione** sono prevalentemente dovute al meccanismo di spiazzamento dai siti di legame con le proteine plasmatiche. La capacità di un farmaco di legarsi alle proteine plasmatiche spiazzando il farmaco che prima vi si trovava legato, determina un incremento della frazione libera di quest'ultimo con conseguente aumento del suo effetto farmacologico. Si possono individuare due casi nei quali lo spiazzamento del legame con le proteine plasmatiche diventa clinicamente rilevante: quando il farmaco spiazzato è legato alle proteine plasmatiche in misura superiore al 95% e quando tale farmaco presenti un basso indice terapeutico (Rossi et al., 2005). L'importanza di questa tipologia di interazioni è stata probabilmente sopravvalutata. Ad esempio, è stato dimostrato che i FANS possono spiazzare il legame del warfarin dal suo sito di legame ed aumentarne l'effetto anticoagulante, effetto rivelatosi trascurabile in vivo (O' Callaghan et al., 1984). È molto più probabile che i FANS agiscano inibendo il metabolismo del warfarin (O' Reilly et al., 1980). Allo stesso modo, è stata riportata ipoglicemia indotta da tolbutamide in seguito alla somministrazione concomitante di azapropazone (Waller and Waller, 1984). L'interazione potrebbe essere dovuta allo spiazzamento degli agenti ipoglicemizzanti dall'albumina, ma l'inibizione del metabolismo di tolbutamide da parte dei FANS sembra essere il meccanismo più probabile (Adreasen et al., 1981). Particolarmente pericolose sono le associazioni di agenti spiazzanti con la digossina che, avendo un indice terapeutico molto basso, può indurre manifestazioni tossiche anche in seguito a lievi incrementi nella concentrazione sierica della frazione libera (Rossi et al., 2005).

Le interazioni farmacologiche in fase di **biotrasformazione** sono rappresentate da meccanismi di competizione, ma soprattutto da fenomeni di inibizione e induzione enzimatica che riguardano prevalentemente le reazioni ossidative mediate dal CYP450 e dai suoi isoenzimi (Penning-van Beest et al., 2008). Gli enzimi responsabili della

biotrasformazione dei farmaci nell'uomo comprendono 6 sottofamiglie: CYP1A, 2A, 2C, 2D, 2E e 3A. Ciascuna sottofamiglia contiene diverse isoforme. È stato stimato che circa il 90% dei meccanismi ossidativi farmacologici nell'uomo può essere attribuita a 6 di queste isoforme: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Tutte coinvolte in interazioni di inibizione enzimatica (Kinirons and Crome, 1997; Seymour and Routledge, 1998). Ciascun isoenzima può metabolizzare molti farmaci, quindi pazienti che assumono molti farmaci avranno una maggiore probabilità di sviluppare interazioni farmaco-farmaco (Lin and Lu, 1998).

L'inibizione enzimatica comporta un vero e proprio blocco dell'attività di un enzima o di una via enzimatica; ciò determina una minor metabolizzazione di farmaci con conseguente accumulo e maggior durata dell'effetto farmacologico, eventi questi che possono determinare reazioni di tossicità (Rossi et al., 2005).

In uno studio è stato dimostrato che, in un gruppo di pazienti anziani maschi, cimetidina può inibire il metabolismo di procainamide, dando luogo a concentrazioni plasmatiche tossiche dell'antiaritmico (Bauer et al., 1990). Altri farmaci che sono similmente influenzati da cimetidina sono le benzodiazepine, i β -bloccanti, gli antidepressivi triciclici, la teofillina, la fenitoina e gli anticoagulanti orali. Sebbene poche di queste interazioni farmaco-farmaco abbiano una rilevanza clinica (Sax, 1987), è opportuno riservare particolare attenzione quando cimetidina viene somministrata in concomitanza a farmaci con ristretto indice terapeutico come warfarin, teofillina e fenitoina (Jackson et al., 1981).

Altri inibitori comuni di uno o più isoenzimi del CYP includono amiodarone, fluconazolo, eritromicina, claritromicina, sulfonammidi, ciprofloxacina, omeprazolo e paroxetina. Occasionalmente, gravi interazioni cliniche avvengono, come è stato dimostrato da numerosi studi, in seguito alla co-somministrazione di terfenadina e

ketoconazolo (Honig et al., 1993), eritromicina (Honig et al., 1993) e itraconazolo (Pohjola-Sintonen et al., 1993), che risultano nel prolungamento dell'intervallo del QT e torsione di punta. Al momento non c'è evidenza che l'inibizione del CYP da parte di questi agenti sia influenzata dall'età (Kinirons and Crome, 1997).

L'induzione enzimatica consiste nell'aumento di una determinata attività enzimatica conseguente alla somministrazione cronica di alcuni farmaci definiti induttori, essa si manifesta dopo tempi relativamente lunghi (2-3 settimane) poiché necessita della biosintesi ex novo degli enzimi e determina una riduzione dell'efficacia degli altri farmaci, i quali vengono più attivamente trasformati dalla via enzimatica indotta (Rossi et al., 2005). Esempi ben riconosciuti includono l'efficacia diminuita del warfarin in associazione alla terapia barbiturica e la ridotta efficacia dei calcio antagonisti diidropirimidinici in associazione alla terapia con carbamazepina (Capewell et al., 1988). Inoltre i barbiturici sono in grado di ridurre l'attività di digitossina, contraccettivi orali, doxiciclina e fenitoina (Rossi et al., 2005). L'intervallo che intercorre tra l'inizio della terapia e l'effetto di induzione dell'enzima può variare da 7 a 10 giorni, rendendo il riconoscimento dell'interazione più difficile (Seymour and Routledge, 1998). Comunque, in termini generali, gli anziani sembrano essere meno sensibili all'induzione di farmaci rispetto ai giovani (Lin and Lu, 1998). Per esempio, la somministrazione di exobarbitolo prima e dopo il trattamento con rifampicina è stato studiato nei volontari giovani ed anziani. Rifampicina induceva un diverso aumento nel metabolismo di exobarbitolo nei volontari giovani e anziani, tale aumento è stato stimato essere di 90 volte maggiore nel giovane e 19 volte maggiore nell'anziano (Smith et al., 1991).

La Tabella 6 riporta numerosi esempi di interazioni tra farmaci per interferenza con gli isoenzimi del CYP450 (Rossi et al., 2005) mentre la Tabella 7 riporta alcuni esempi dei maggiori induttori ed inibitori del CYP450 (Cascorbi, 2011).

Tabella 6. Interazioni tra farmaci a livello degli isoenzimi del CYP450			
Isoenzima	Sostanza che determina alterazione	Farmaco che subisce alterazione	Conseguenze cliniche
CYP1A2	Fluvoxamina	Teofillina	Tachicardia, palpitazioni, aritmia, anoressia, vomito, nausea, diarrea, disidratazione, albuminuria, febbre, insonnia, irritabilità, delirio, convulsioni
CYP2C9	Fluconazolo	Warfarin, fenitoina	Marcato aumento del tempo di protrombina (emorragie) e tossicità da fenitoina
CYP2E1	Alcol	Acetaminofene (paracetamolo)	Epatotossicità
CYP2D6	Fluoxetina	Propranololo	Vertigini, perdita di coscienza, alterazioni elettrostatiche
CYP3A4	Fluoxetina	Calcio-antagonisti	Nausea, vampate, edema, mal di testa
	Eritromicina, ketoconazolo	Terfenadina	Aritmie, torsioni di punta, allungamento dell'intervallo QT, arresto cardiaco
	Eritromicina	Carbamazepina	Nistagmo, atassia, innalzamento della vasopressina (con conseguente ritenzione idrica), necrosi renale acuta, blocco atrioventricolare (con arresto cardiaco)
	Fluconazolo	Cisapride	Torsioni di punta, prolungamento dell'intervallo QT
	Fenobarbital, rifampicina	Warfarin, ciclosporina, contraccettivi orali	Ridotto effetto dell'anticoagulante, della ciclosporina e dei contraccettivi

Tabella 7. Esempi dei maggiori inibitori ed induttori del CYP450				
CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5
Inibitori enzimatici				
Fluorochinoloni	Amiodarone +	SSRI	SSRI	Inibitori delle
Ciprofloxacina ++	Fluconazolo ++	Fluoxetina	Duloxetina +	proteasi dell'HIV
Ofloxacina	Isoniazide	Fluvoxamina	Fluoxetina ++	Indinavir ++
Levofloxacina		IPP	Paroxetina ++	Nelfinavir ++
Altri		Lansoprazolo +	Altri	Ritonavir ++
Amiodarone		Omeprazolo +	Amiodarone	Macrolidi
Cimetidina +		Altri	Bupropione	Claritromicina ++
Fluvoxamina ++		Ketoconazolo	Cimetidina	Eritromicina +
Ticlopidina		Ticlopidina	Chinidina ++	Antimicotici azolici
			Clorfenamina	Fluconazolo +
			Clomipramina	Itraconazolo +
			Ritonavir	Ketoconazolo ++
				Voriconazolo
				Altri
				Aprepitant +
				Amiodarone +
				Cimetidina
				Diltiazem
				Naringina+
				Verapamil +
Induttori enzimatici				
Fumo di tabacco	Rifampicina			Carbamazepina (in
Omeprazolo				minor modo
				oxcarbazepina)
				Efivarens
				Ipericina (in Iperico)
				Fenobarbital
				Fenitoina
				Rifampicina

++ inibizione forte, + inibizione intermedia, i rimanenti inibizione debole

IPP: inibitori pompa protonica; SSRI: inibitori selettivi del reuptake della serotonina

Numerose interazioni possono verificarsi nelle diverse fasi che portano all'**escrezione** di un farmaco. La diuresi rappresenta uno dei processi di eliminazione più facilmente influenzabili (Rossi et al., 2005). L'escrezione renale di farmaci con caratteristiche di acidi o basi deboli può essere influenzata da altri farmaci che sono in grado di modificare il pH urinario. Questo è dovuto ad alterazione del grado di ionizzazione del farmaco. Per alcuni farmaci la secrezione tubulare attiva costituisce una importante via di eliminazione. Il trasportatore ABC della P-gp è implicato nella secrezione tubulare

attiva di alcuni farmaci e la sua inibizione può alterare l'eliminazione renale dei farmaci con conseguente aumento delle loro concentrazioni plasmatiche (Katzung, 2009).

Secondo Bonate et al. (1998), le interazioni farmacologiche rilevanti dovute a meccanismi renali sono relativamente rare. Il meccanismo alla base maggiormente studiato è l'inibizione competitiva della secrezione tubulare che porta ad un incremento della concentrazione del farmaco. Un esempio di questa interazione è la co-somministrazione di probenecid e penicillina, che comporta l'aumento della concentrazione sierica della penicillina, consentendo un risparmio in termini di dosaggio. Un altro tipo di interferenza che può verificarsi a livello di secrezione tubulare è quella non competitiva, ad esempio il prolungato trattamento con diuretici tiazidici causa un aumento compensatorio del riassorbimento di sodio a livello di tubulo prossimale, che comporta l'aumento del riassorbimento di litio. Quest'interazione ha portato ad una seria tossicità da litio dovuta al suo accumulo (Peterson et al., 1974). Anche i FANS riducono l'eliminazione renale del litio fino a più del 60%, ma il meccanismo non è ancora stato definito (Amdisen, 1982; Jefferson et al., 1986). Analogamente, la somministrazione di chinidina comporta l'aumento della concentrazione plasmatica di digossina in più del 90% dei pazienti (Bigger, 1982). Sebbene questo sia in parte dovuto allo spiazzamento di digossina dai suoi siti di legame nei tessuti, la sua clearance renale è ridotta del 40-50%, con una regolare somministrazione di chinidina. Simili interazioni sono state riportate con amiodarone (Moysey et al., 1981; Oetgen et al., 1984) e verapamil (Pederson et al., 1983), portando al 70-100% di incremento della concentrazione di digossina nel siero. Sebbene il preciso meccanismo non sia ancora chiaro, recenti articoli suggeriscono che l'inibizione del trasporto di digossina mediato dalla P-gp ATP-dipendente a livello di cellule

tubulari renali da parte di verapamil e chinidina può portare alla riduzione nell'eliminazione renale di digossina (Fromm et al., 1999; Verschraagen et al., 1999).

Infine possono verificarsi interazioni anche a livello dell'escrezione biliare e della circolazione enteroepatica. Per esempio il probenecid può ridurre, attraverso meccanismi di competizione, l'escrezione biliare di rifampicina e indometacina, mentre chinidina, amiodarone e verapamil riducono la clearance biliare della digossina. Per quanto riguarda la circolazione enteroepatica, essa può essere alterata dall'inibizione dei batteri intestinali da parte di antibiotici ad ampio spettro e prevenendo il riassorbimento del farmaco attraverso la somministrazione di colestiramina (Rossi et al., 2005).

1.5.1.3. Interazioni farmacodinamiche

Le interazioni farmacodinamiche fanno sì che gli effetti di un farmaco cambino per la presenza di un altro farmaco nel medesimo sito d'azione. Talvolta i farmaci competono direttamente per l'occupazione di particolari recettori (per esempio, i β -2 agonisti come il salbutamolo e i β -antagonisti come il propranololo), ma spesso la reazione è più indiretta e coinvolge alcune interferenze con meccanismi fisiologici (Stockley, 1996). Tali interazioni sono molto meno facili da classificare, la valutazione delle interazioni farmacodinamiche è più complessa della valutazione delle interazioni farmacocinetiche, necessitano infatti di un'analisi accurata di quali gruppi di farmaci sono causa di effetti desiderati e indesiderati, quali possano potenziare o ridurre l'effetto farmacologico di altri farmaci (Cascorbi, 2011).

Se due farmaci che hanno il medesimo effetto farmacologico sono somministrati contemporaneamente gli effetti possono essere additivi. Effetti additivi si possono verificare sia per i principali effetti farmacologici, sia per gli effetti collaterali. Ad

esempio una **interazione additiva** si può verificare tra un farmaco anticolinergico ed un farmaco antiparkinsoniano (effetto principale) o un butirrofenone (effetto collaterale) dando luogo ad una tossicità seria di tipo anticolinergico. Talvolta gli effetti additivi sono puramente di tipo tossico (per esempio ototossicità, nefrotossicità o depressione dell'attività del midollo osseo) (Stockley, 1996).

Contrariamente alle interazioni di tipo additivo, vi possono essere coppie di farmaci le cui attività si oppongono vicendevolmente dando origine ad una **interazione antagonista**. Per esempio, gli anticoagulanti orali riescono a prolungare il tempo di coagulazione poiché inibiscono gli effetti della vitamina K introdotta con gli alimenti. Se si aumenta l'ingestione di tale vitamina gli effetti degli anticoagulanti vengono antagonizzati e il tempo di protrombina può tornare alla normalità annullando, quindi, l'effetto del trattamento terapeutico (Stockley, 1996). Ancora, l'effetto antagonista nei confronti dell'aldosterone da parte degli ACE-inibitori e degli antagonisti del recettore AT-1 possono indurre una pericolosa iperkaliemia o insufficienza renale, se associati con i diuretici risparmiatori di potassio o con gli antagonisti specifici di aldosterone come spironolattone ed eplerenone. Dopo l'introduzione di spironolattone per il trattamento dell'insufficienza cardiaca, il numero di ospedalizzazioni per iperkaliemia sono incrementati notevolmente (Juurlink et al., 2004). Altre interazioni possono essere dovute a **mutazioni nel meccanismo di trasporto dei farmaci**. Un certo numero di farmaci le cui azioni si esplicano sui neuroni adrenergici possono essere inattivati dalla occupazione di tali siti da parte di altri farmaci. Così, per esempio, la captazione della guanetidina e dei farmaci correlati (guanoclor, betanidina, debrisoquina, ecc.) è bloccata dalla clorpromazina, dall'aloiperidolo, dal tiotixene, da alcune amine simpatico-mimetiche ad azione indiretta e dagli antidepressivi triciclici, in modo tale da impedire l'effetto antiipertensivo. Gli antidepressivi triciclici prevengono inoltre la

ricaptazione della noradrenalina nei neuroni periferici adrenergici, cosicché viene potenziato il suo effetto pressorio. Gli effetti antiipertensivi della clonidina vengono inibiti dagli antidepressivi triciclici, probabilmente perché viene bloccata la captazione della clonidina nel SNC. Inoltre, le interazioni farmacodinamiche possono essere dovute ad **alterazioni nel bilancio di fluidi ed elettroliti**. In seguito alla caduta della concentrazione plasmatica del potassio provocata dai diuretici depletori di tale elettrolita (per esempio, la furosemide) si può instaurare un'esaltata sensibilità del miocardio ai glicosidi digitalici, con conseguente tossicità. I livelli plasmatici del litio possono innalzarsi in seguito all'assunzione di diuretici tiazidici perché la clearance del litio a livello renale viene alterata: ciò può dipendere da una variazione dell'escrezione del sodio, probabile conseguenza dell'uso di questi diuretici (Stockley, 1996).

Un esempio di farmaci coinvolti nello sviluppo di numerose interazioni farmacodinamiche è costituito dai FANS. È stato ampiamente dimostrato che la somministrazione contemporanea di FANS incrementa l'inibizione della sintesi del trombossano mediato dalla ciclossigenasi 1 (COX-1) e quindi aumenti in modo sinergico il rischio di emorragia gastrointestinale. I casi di emorragia gastrointestinale aumentano anche quando gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) come il citalopram sono assunti contemporaneamente a FANS. Gli SSRI inibiscono il trasporto della serotonina nelle piastrine raddoppiando il rischio di sanguinamento. Inoltre, la compromissione della funzione piastrinica correlata agli SSRI può incrementare il rischio di sanguinamento dovuto agli antagonisti della vitamina K come warfarin. Gli SSRI sono stati associati ad un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale con un odds ratio del 2.6 (IC 95% 1.5 - 4.3), mentre altri antidepressivi aumentano lievemente tale rischio. Anche i FANS e gli inibitori specifici della COX-2 incrementano il rischio di sanguinamento, con un odds ratio del

2.6 (95% IC 1.6 - 4.2) e 3.1 (95% IC 1.4 - 6.7), rispettivamente. Questi risultati dimostrano quindi che gli SSRI incrementano il rischio di sanguinamento associato agli antagonisti della vitamina K, così come i FANS. Nonostante il numero complessivo di eventi emorragici associati al trattamento con SSRI sia abbastanza basso, la co-somministrazione di SSRI o FANS e anticoagulanti dovrebbe essere evitata nei pazienti a rischio con una nota storia di sanguinamenti (Andrade et al., 2010).

Un altro esempio di interazione farmacodinamica è rappresentata dall'associazione di FANS con ACE-inibitori, per i quali è stato riscontrato un effetto antiipertensivo ridotto. Il meccanismo principale è costituito dalla riduzione nella perfusione glomerulare attraverso una riduzione della sintesi locale di prostaglandine E2 con la conseguente secrezione di renina. In uno studio clinico controllato è stato dimostrato che la pressione sanguigna di volontari sani trattati con lisinopril aumenta da 7 a 9 mmHg se trattati in concomitanza con piroxicam. È stato recentemente riportato che tali effetti sono validi anche per l'associazione FANS-bloccanti del recettore AT-1 (Fournier et al., 2012). Una bassa dose di acido acetilsalicilico, d'altronde, sembra non avere effetto sulla pressione sanguigna. Tuttavia, dosi maggiori o uguali a 300 mg di acido acetilsalicilico possono ridurre gli effetti degli ACE-inibitori (Cascorbi, 2011).

Alcuni esempi di interazioni farmacodinamiche sia agoniste che antagoniste sono riportate in Tabella 8 (Cascorbi, 2011).

Tabella 8: Esempi di interazioni farmacodinamiche agoniste e antagoniste		
Sostanza 1	Sostanza 2	Possibile effetto
Interazioni agoniste		
FANS	SSRI, fenpropomone	Rischio di sanguinamento aumentato
FANS	Glucocorticoidi	Rischio di sanguinamento gastro-intestinale aumentato
ACE-inibitori	Spironolattone, amiloride	Iperkaliemia
SSRI	Triptani	Sindrome serotoninergica
Antidepressivi triciclici	Neurolettici a bassa potenza	Effetti anticolinergici aumentati
Chinoloni	Macrolidi, citalopram	Prolungamento dell'intervallo QT, torsioni di punta
Interazioni antagoniste		
Acido acetilsalicilico	Ibuprofene	Riduzione degli effetti
ACE-inibitori	FANS	Riduzione degli effetti
Levodopa	Neurolettici classici	Riduzione degli effetti
Fenpropomone	Vitamina K	Riduzione degli effetti

ACE: angiotensin converting enzyme; FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei; SSRI: inibitori selettivi del reuptake della serotonina

1.5.2. Le interazioni farmacologiche nel paziente anziano

Le interazioni farmaco-farmaco possono verificarsi attraverso molteplici meccanismi ma sembra che solo il 10% delle potenziali interazioni risulti in eventi clinicamente rilevanti. Mentre la morte o le conseguenze cliniche gravi sono rare, le morbidità cliniche di basso grado nei pazienti anziani possono essere molto comuni (Seymour and Routledge, 1998). Disturbi non specifici quali confusione, letargia, debolezza, vertigini, incontinenza, depressione e cadute possono indicare la presenza di una IF. Le IF di importanza clinica negli anziani sono state recensite da Seymour and Routledge (1998) e sono riportate nelle Tabelle 9 e 10. In alcuni casi la causa delle interazioni è complessa, coinvolgendo meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici. Ad esempio, pazienti epilettici con co-morbidità psichiatriche possono essere particolarmente vulnerabili in seguito all'uso combinato di farmaci antidepressivi e antiepilettici. In particolare, i farmaci antidepressivi e gli antipsicotici sembrano abbassare la soglia epilettogena (Alldredge, 1999). In generale, il potenziale per le interazioni farmaco-farmaco nei pazienti psichiatrici è alto a causa della necessità della terapia combinata per trattare i disordini psichiatrici o per trattare condizioni cliniche concomitanti. In particolare, fluoxetina e paroxetina sono potenti inibitori di CYP2D6 e hanno il potenziale per incrementare la concentrazione plasmatica della maggior parte dei tranquillanti, inclusi aloperidolo e tioridazina; fluvoxamina inibisce il metabolismo della maggior parte delle benzodiazepine (Sproule et al., 1997).

Tabella 9. Esempi di interazioni farmacologiche nel paziente anziano			
Farmaco A	Farmaco B	Effetto dell'interazione	Meccanismo dell'interazione
ACE-inibitori	FANS	Iperkaliemia, funzione renale ridotta	Effetti nefrotossici maggiori
Antidepressivi triciclici	Inibitori enzimatici	Aumento dell'effetto di A	Ridotta clearance di A
Agenti antiipertensivi	Antipsicotici vasodilatatori (per esempio, i nitrati per l'angina) e alcuni antidepressivi	Ipotensione posturale	Effetti ipotensivi maggiori
Aspirina (acido acetilsalicilico) (bassa dose)	FANS	Ulcera peptica	Maggiore rischio di ulcera peptica
Carbamazepina	Inibitori enzimatici, verapamil	Aumento dell'effetto di A	Ridotta clearance di A
Corticosteroidi (orali)	FANS (inclusa aspirina)	Ulcera peptica	Il corticosteroide impedisce la guarigione
Ciclosporina	Inibitori enzimatici	Aumento dell'effetto di A	Ridotta clearance di A
Digossina	Amiodarone, diltiazem, verapamil	Aumento dell'effetto di A	Ridotta clearance di A
Digossina	Diuretici (dell'ansa e tiazidici)	Aumento dell'effetto di A (per esempio, aritmia)	Il diuretico induce ipokaliemia
Diuretici (risparmiatori di potassio)	ACE-inibitori, integratori di potassio	Iperkaliemia, funzione renale compromessa	Effetto di risparmio del potassio potenziati
Litio	FANS, diuretici tiazidici	Aumento dell'effetto di A	Ridotta clearance di A
Fenotiazine e butirrofenoni	Farmaci anticolinergici (per esempio, alcuni antistaminici e antidepressivi triciclici)	Eccessivi effetti anticolinergici (per esempio, costipazione, ritenzione urinaria, secchezza delle fauci, confusione)	Effetti anticolinergici potenziati
Fenitoina	Inibitori enzimatici	Aumento dell'effetto di A	Ridotta clearance di A
Chinoloni	FANS	Effetto convulsivante	Interazione farmacodinamica al centro effettore del SNC
Teofillina	Inibitori enzimatici, chinoloni	Aumento dell'effetto di A	Ridotta clearance di A

ACE: angiotensin converting enzyme; **FANS:** farmaci antiinfiammatori non steroidei; **SNC:** sistema nervoso centrale

Tabella 10. Le interazioni farmacologiche che portano ad una riduzione dell'effetto			
Farmaco A	Farmaco B	Effetto dell'interazione	Meccanismo di interazione
Antidepressivi	Induttori enzimatici	Ridotto effetto di A	Aumento della clearance di A
Antiipertensivi (per esempio gli ACE-inibitori, i tiazidici e i β -bloccanti)	FANS	Ridotto effetto di A	Antagonismo farmacodinamico dell'effetto antiipertensivo di A
Calcio-antagonisti	Induttori enzimatici	Ridotto effetto di A	Aumento della clearance di A
Corticosteroidi	Induttori enzimatici	Ridotto effetto di A	Aumento della clearance di A
Ciclosporina	Induttori enzimatici	Ridotto effetto di A	Aumento della clearance di A
Digossina	Colestiramina, colestipolo	Ridotto effetto di A	Ridotto assorbimento di A
Chinoloni	Colestiramina, colestipolo	Ridotto effetto di A	Ridotto assorbimento di A
Teofillina	Induttori enzimatici	Ridotto effetto di A	Aumento della clearance di A
Tiroxina	Induttori enzimatici	Ridotto effetto di A	Aumento della clearance di A

ACE: angiotensin converting enzyme; FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei

Un'IF antagonista tra due farmaci può neutralizzare gli effetti terapeutici voluti. Per esempio, il blocco non specifico dei β -adrenocettori da parte di propranololo può indurre broncocostrizione in un paziente che assume teofillina per l'asma. La co-somministrazione di FANS ed antiipertensivi può portare ad una riduzione dell'effetto ipotensivo dovuto alla ritenzione di sodio da parte degli analgesici. Uno studio Australiano ha dimostrato che il 12% di 3,000 pazienti anziani in studio assumevano FANS e antiipertensivi simultaneamente. Inoltre, l'uso dei FANS è un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione in questa fascia d'età (Johnson et al., 1993). Infine, gli effetti farmacodinamici indiretti possono verificarsi quando l'effetto farmacologico di un farmaco influenza l'azione di un altro farmaco. Per esempio, la tossicità di digossina è aumentata dall'ipokaliemia, che può verificarsi con la co-somministrazione di un diuretico. In modo simile, possono verificarsi depressione miocardica, ipotensione e blocco atrioventricolare quando i bloccanti dei β -adrenocettori sono somministrati con verapamil o diltiazem (Krikler and Spurrell, 1974; Edoute et al., 2000). I farmaci che più comunemente possono dare origine ad interazioni nel paziente anziano ricoverato in casa in cura sono riportati nella Tabella 11. Il warfarin è uno dei farmaci che causa più

problemi non solo in ospedale ma anche nelle case di cura, spesso i medici non apportano alcuna modifica nel dosaggio di warfarin anche se prescritto in concomitanza a principi attivi che potrebbero dare interazioni ben note. Altri farmaci che potrebbero dare interazioni sono gli antipsicotici, gli antidepressivi e i sedativo-ipnotici. Gli effetti neuropsichiatrici più comuni sono sedazione eccessiva, confusione, allucinazioni e delirio, seguiti da cadute e sanguinamenti (Blanda, 2006).

Tabella 11. Interazioni più frequenti nel paziente anziano in casa di cura	
Warfarin – FANS	Aumentato rischio di sanguinamento
Warfarin – sulfamidici	Prolungamento degli effetti di warfarin dovuti a meccanismi sconosciuti. Necessario aumentare la dose di warfarin del 50% durante ed 1 settimana dopo terapia con l'antibiotico
Warfarin – antibiotici macrolidi	Prolungamento degli effetti di warfarin dovuto all'inibizione del metabolismo di warfarin da parte dei macrolidi
Warfarin – antibiotici chinoloni	Prolungamento degli effetti di warfarin dovuto a meccanismi sconosciuti. Potrebbe essere dovuto ad un incremento della produzione di vitamina K e ad un alterato metabolismo di warfarin
ACE-inibitori – potassio	Può manifestarsi iperkaliemia dovuta ad una diminuita produzione di aldosterone causata dagli ACE-inibitori
ACE-inibitori – spironolattone	Entrambi i farmaci incrementano la concentrazione di potassio sierico e possono causare iperkaliemia
Digossina – amiodarone	Amiodarone diminuisce la clearance di digossina provocando tossicità. Decresce la dose di digossina del 50%
Teofillina – antibiotici chinoloni	Alcuni chinoloni possono influenzare il metabolismo di teofillina e possono portare a tossicità

Dati tratti da Gurwitz JH et al., 2000.

ACE: angiotensin converting enzyme; FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei

1.5.2.1. Frequenza delle interazioni farmacologiche nel paziente anziano

Diversi studi hanno cercato di valutare la frequenza delle IF. Uno screening condotto su 2,422 pazienti ha permesso di effettuare una stima delle potenziali interazioni che si possono sviluppare nei pazienti in terapia farmacologica. Nel complesso 113 (4.7%) pazienti si sono dimostrati potenzialmente a rischio di interazioni, ma l'evidenza di tali interazioni è stata osservata in soli 7 (0.3%) pazienti (Puckett, 1971). Un altro studio ha valutato 927 pazienti ospedalizzati, per i quali sono state riscontrate 1,004 combinazioni di farmaci potenzialmente interagenti (Haumschild et al., 1987). Uno studio australiano ha stimato che circa il 10% degli accessi in ospedale sono farmacocorrelati, dei quali il 4.4% dovuto ad interazioni (Stanton, 1994). Ancora, alcune meta-analisi, che hanno valutato il motivo d'accesso in Pronto Soccorso, hanno dimostrato che nel 7.0% dei casi le interazioni erano causa dell'accesso o dell'ospedalizzazione prolungata (Thomsen et al., 2007).

Per quanto riguarda il paziente anziano, la politerapia è una pratica molto comune in ospedale, e questo costituisce uno dei principali rischi per lo sviluppo di una IF. Alcuni studi riportano che i pazienti ospedalizzati ricevono in media 10 farmaci diversi (Zopf et al. 2008). Maggiore è la gravità della patologia del paziente, maggiore è il numero dei farmaci prescritti, e maggiore sarà la probabilità di sviluppo di IF avverse (Joshua et al., 2009).

A tal proposito Espinosa-Bosch et al. (2012) hanno effettuato una revisione della letteratura per definire la prevalenza delle IF in ospedale analizzata negli studi pubblicati tra il 1990 e il 2008. Dalla ricerca sono stati selezionati 47 articoli: 3 fornivano risultati degli effetti delle interazioni farmacologiche con conseguenze cliniche reali, 42 riguardavano interazioni potenziali, e 2 descrivevano entrambi. Nella Tabella 12 sono descritte le maggiori caratteristiche dei 5 studi inclusi nell'analisi che

riportano i risultati circa le interazioni cliniche. La Tabella 13 riporta invece i riferimenti degli studi inclusi nell'analisi di Espinosa-Bosch et al. (2012).

Tabella 12. Studi sulle interazioni cliniche							
Autore	Pazienti	Popolazione	Collocazione	Nazione	N° pazienti	N° interazioni cliniche	N° interazioni per 100 pazienti
Stanton et al. 1994	Diverse patologie	Tutte le età	Policlinico	Australia	691	3	0.4
Raschetti et al. 1999	Diverse patologie	Adulti/anziani	Ospedalizzati dopo trattamento d'emergenza	Italia	1833	13	0.02
Peyriere et al. 2003	Diverse patologie	Adulti/anziani	Ospedalizzati in medicina generale	Francia	156	-	0.2
Egger et al. 2003	Diverse patologie	Anziani	Reparto geriatrico di riabilitazione	Germania	163	-	16
Depont et al. 2007	Trattati con farmaci antimicotici	Adulti/anziani	Unità di terapia intensiva e unità di malattie infettive	Francia	105	22	21

Tabella 13. Studi sulle interazioni potenziali

Autore	Anno	Patologia	Target popolazione	Collocazione	Locazione	Database delle interazioni	Tipo
Gruppo 1: articoli con tutti i dati							
Herr et al.	1992	Tutti	Tutti	Emergenza	USA	Hansten e Horn	Prospettico
Crespo et al.	1992	Altri	Adulti/anziani	Pneumologia	Spagna	BD de CGCOF, Hansten e Horn	Retrospettivo
Braverman et al.	1996	Altri	Adulti/anziani	Riabilitazione	USA	Hansten e Horn	Prospettico
Sierra et al.	1997	Tutti	Adulti/anziani	ICU medico-chirurgio	Spagna	Hansten e Horn, la lettera del medico, CGCOF's DB	Prospettico
Kohler	2000	Tutti	Adulti/anziani	Dimissione	Germania	ABDA-datenbank, Drug-Reax (Micromedex), martindale	Prospettico
Langdorf et al.	2000	Tutti	Tutti	Emergenza	USA	Drug-Reax (micromedex)	Retrospettivo
Hohl et al.	2001	Tutti	Anziani	Emergenza	Canada	Computer program Pharm vigilance	Retrospettivo
Mur Lalaguna et al.	2003	HIV	Adulti	Ambulatorio	Spain	Guia de interacciones farmacologicas en VIH	Retrospettivo
Miyasaka et al.	2003	Psichiatrici	Adulti/anziani	Psichiatria	Brasile	Drug-Reax (micromedex)	Retrospettivo
Egger et al.	2003	Tutti	Adulti/anziani	Ambulatorio	Svizzera	Drug-Reax (micromedex)	Cross-sectional
Wilcock et al.	2005	Cancro	Adulti/anziani	Ambulatorio	Inghilterra	Stockley and Gentest database	Retrospettivo
Saltvedt et al.	2005	Tutti	Anziani	Dimessi	Norvegia	DRUID, Hansten and Horn	Retrospettivo
Yusuff and Balogun	2005	Altri	Adulti/anziani	Ipertensione	Nigeria	American Society of Health-System Pharmacists/American Formulary Service	Retrospettivo
Riechelmann et al.	2005	Cancro	Adulti/anziani	Oncologia	Brasile	Drug interactions facts (efacts on-line)	Cross-sectional
Glintborg et al.	2005	Tutti	Adulti/anziani	Dimessi	Danimarca	Hansten and Horn	Cross-sectional
Lopez Vazquez et al.	2005	Tutti	Tutti	Dimessi	Spagna	Medimecum, Hansten and Horn	Cross-sectional
Straubhaar et al.	2006	Cardiaci	Anziani	Dimessi	Svizzera	Drug-Reax (Micromedex)	Prospettico
Hassan et al.	2006	Tutti	Adulti/anziani	Emergenza	Australia	Drug-Reax (Micromedex) shockley, Australian prescription products guide	Cross-sectional

Tabella 13 (continua). Studi sulle interazioni potenziali							
Autore	Anno	Patologia	Target popolazione	Collocazione	Localizzazione	Database delle interazioni	Tipo
Hastings et al.	2007	Tutti	Anziani	Emergenza	USA	Own bibliographical references	Cross-sectional
Miller et al.	2007	HIV	Adulti	Ambulatorio	USA	DHHS antiretroviral treatment guidelines for adults and Drug-Reax (Micromedex)	Cross-sectional
Riechelmann et al.	2007	Cancro	Adulti/anziani	Ambulatorio	Canada	Drug interactions facts	Cross-sectional
Peral Aguirre et al.	2007	Tutti	Adulti/anziani	Dipartimenti vari	Spagna	Hansten and Horn, Drug-Reax (Micromedex), Lexi-comp	Cross-sectional
Radosevic et al.	2007	Tutti	Anziani	Dipartimenti vari	Croazia	Own bibliographical references	Cross-sectional
Blix et al.	2008	Tutti	Adulti/anziani	Medicina interna	Norvegia	DRUID, Stockley	Cross-sectional
Riechelmann et al.	2008	Cancro	Adulti/anziani	Ambulatorio	Canada	Drug Interaction facts	Cross-sectional
Gruppo 2: articoli con i dati dei pazienti e delle interazioni potenziali							
Martin et al.	1992	Tutti	Tutti	Dipartimenti vari	Spagna	Hansten and Horn, the medical letter drug interaction program	Prospettico
Gonzalez et al.	1993	Tutti	Tutti	Dipartimenti vari	Spagna	CGCOF's DB, Hansten and Horn	Retrospettivo
Wiltink	1998	Tutti	Adulti/anziani	Medicina interna	Olanda	Hansten and Horn	Cross-sectional/retrospettivo
Gaddis et al.	2002	Tutti	Tutti	Emergenza	USA	Drug-Reax (micromedex)	Retrospettivo
Garcia Batlle and Pla Poblador	2002	Tutti	Tutti	Dipartimenti vari	Spagna	Referenze bibliografiche	Cross-sectional
Gaeta et al.	2002	Altri	Anziani	Emergenza	USA	Il software delle interazioni farmacologiche della libreria elettronica PDR e Medispan drug therapy monitoring system	Cross-sectional
Egger et al. (a)	2003	Tutti	Anziani	Riabilitazione	Germania	Non riportato	
Ledwidge et al.	2004	Cardiaci	Adulti/anziani	Dimissione	Irlanda	PharmAssist software Vs.11.41, Stockley and British national Formulary	Retrospettivo

Tabella 13 (continua). Studi sulle interazioni potenziali

Autore	Anno	Patologia	Target popolazione	Collocazione	Locazione	Database delle interazioni	Tipo
Yu et al.	2005	Micosi	Adulti/anziani	Reparto di trapianto	USA	Drug-Reax (Micromedex), drug interaction facts	Cross-sectional
Vonbach et al.	2007	Tutti	Tutti	Medicina interna	Svizzera	ABDA-Datebank, Stockley	Prospettico
Depont et al. (a)	2007	Micosi	Adulti/anziani	Vari reparti	Francia	Tecniche specifiche	Cross-sectional
Martinbiancho et al.	2007	Tutte	Pazienti pediatrici	Pediatrico	Brasile	Drug-Reax (Micromedex)	
Mok and Minson	2008	HIV	Adulti	Vari reparti	USA	Guias de practica clinica en VIH	Cross-sectional
Gruppo 3: articoli con i dati di tutti i pazienti e dei pazienti con interazioni							
Beers et al	1990	Tutte	Adulti/anziani	Emergenza	USA	The medical letter for drugs and therapeutics	Retrospettivo
Grönroos et al.	1997	Cardiaca	Adulti/anziani	Medicina interna	Finlandia	FASS (Farmakologiska Specialiteter I Sverige)	Cross-sectional/retrospettivo
Heininger/Rothbacher et al.	2001	Tutte	Adulti/anziani	Emergenza	Austria	Drug-Reax (Micromedex)	Cross-sectional/retrospettivo
Davies et al.	2004	Psichiatrico	Adulti/anziani	Psichiatrico	Inghilterra	Stockley	Retrospettivo
Samoy et al.	2006	Tutte	Adulti/anziani	Medicina interna	Canada	Lexi-Interact	Retrospettivo
Cruciol-Souza and Thomson	2006	Tutte	Tutti	Generale	Brasile	Drug-Reax (Micromedex)	Casi e controlli

Tutte: tutte le età. Anziani: sopra i 65 anni. Adulti e anziani: sopra i 18 anni e sopra i 65 anni. Pazienti pediatrici: sotto i 18 anni. Articoli che includono interazioni cliniche e potenziali.

I risultati conclusivi della revisione effettuata da Espinosa-Bosch et al. (2012) hanno dimostrato che la prevalenza dei pazienti con interazioni oscilla tra il 15% e il 45%. Il numero di interazioni è stata stimata essere di 37-106 interazioni per 100 pazienti. La Tabella 14 riporta alcune caratteristiche degli studi che fornivano tutti i dati inclusi nell'analisi.

Tabella 14. Studio della prevalenza negli articoli che forniscono tutti i dati												
Variabili	Tutte le interazioni						Interazioni clinicamente rilevanti					
	N° studi	N° pazienti	N° pazienti con interazioni	Prevalenza pazienti con IF (%)	N° potenziali interazioni	N° IF per 100 pazienti	N° IF per paziente	N° studi	N° rilevanti	IF rilevanti	N° rilevanti per 100 pazienti	
Patologie												
Tutte	13	19,439	2,180	11	5,126	26	2,35	9	288	1		
Cardiache	2	569	457	80	1,402	246	3.07	1	284	50		
HIV	2	342	216	63	559	163	2.59	2	21	6		
Cancro	4	1,003	321	32	730	73	2.27	4	87	9		
Psichiatrico	1	169	36	21	46	27	1.28	1	1	1		
Altre	3	361	135	37	174	48	1.29	2	1	0		
Totali	25	21,883	3,345	15^a	8,037	37(a)	2.4(a)	19	682	3(a)		
Target di popolazione												
Adulti	3	480	240	50	605	126	2.52	2	21	4		
Anziani	5	1,447	581	40	1,548	107	2.66	2	284	20		
Adulti/anziani	14	19,219	2,287	12	5,366	28	2.35	12	349	2		
Tutti	3	737	237	32	518	70	2.19	3	28	4		
Totali	25	21,883	3,345	15	8,037	37(a)	2.4(a)	19	682	3(a)		
Localizzazione^b												
No ospedalizzazione												
Emergenza	5	1,481	485	33	1,281	86	2.64	3	159	11		
Dimessi	6	1,756	1,065	61	3,029	172	2.84	5	333	19		
Ambulatorio	5	1,245	474	38	1,109	89	2.34	5	333	19		
Totali	16	4,482	2,024	45	5,419	121	2.68	13	568	13		
Ospedalizzazione	9	17,401	1,321	8	2,618	15	1.98	6	114	1		
Totali	25	21,883	3,345	15	8,037	37(a)	2.4(a)	19	682	3(a)		
Localizzazione												
Internazionale												
Europa (altro)	8	2,582	1,546	60	4,302	167	1.67	6	416	16		
USA/Canada	8	2,048	545	27	1,091	53	2	6	91	4		
Altri	4	816	377	46	1,127	138	2.99	3	164	20		
Nazionali	5	16,437	877	5	1,517	9	1.73	4	11	0		
Totali	25	21,883	3,345	15	8,037	37(a)	2.4(a)	19	682	3(a)		

(a) I valori di prevalenza che appaiono in ogni colonna per il totale numero di pazienti devono essere considerati come calcoli numerici dai dati inclusi sopra, ma potrebbero non essere considerati la media generale di prevalenza delle IF in ambiti di cura ospedalieri, poiché gli studi utilizzano metodiche molto differenti

(b) Tutte: si riferiscono a tutti gli articoli che includono i pazienti con qualsiasi patologia

I pazienti affetti da patologie cardiache ed i pazienti anziani sembrano essere le categorie più a rischio per lo sviluppo di IF. L'interazione che è stata riportata nella maggior parte degli studi (7; 16.27%) è la combinazione tra un ACE-inibitore ed un

agente diuretico, responsabile di 366 interazioni in una popolazione di 2,415 pazienti. Seguita dalla combinazione di fluconazolo e ciclosporina, responsabile di 323 interazioni su un totale di 3,458 pazienti. La Tabella 15 riporta le interazioni più comuni riportate negli studi.

Tabella 15. Interazioni maggiormente riportate nell'analisi				
N° IF per 100 pazienti	Interazione	N° pazienti	N° interazioni	N° articoli
15	ACE inibitore-diuretico	2,415	366	7
9	Fluconazolo-ciclosporina	3,458	323	2
8	Digossina-diuretici	1,526	118	3
8	Aspirina-eparina	625	48	2
7	β-bloccante-agenti antidiabetici	909	65	2
6	Digitale-diuretici	537	33	2
3	Warfarin-corticosteroidi	743	21	2
2	Aspirina-warfarin	3,381	54	3
2	Calcio antagonisti-β-bloccante	3,565	79	3
2	Warfarin-paracetamolo	635	13	2
2	Proclorperazina-ACE inibitore	743	16	2
1	Spironolattone-potassio	22,554	267	3
1	Aspirina-acenocumarolo	20,207	104	2
1	Fenitoina-corticosteroidi	1,159	17	2
1	Digossina-amiodarone	1,781	21	2
0.2	Amiodarone-anticoagulanti cumarinici	4,765	12	2

IF: interazione farmacologica

Ad oggi sono stati condotti diversi studi sulla prevalenza delle interazioni farmacologiche in ospedale, in generale, tali studi riportano che circa il 20% dei pazienti ospedalizzati assumono terapie che potrebbero dare origine a potenziali IF, ma solo il 4% di tali interazioni potrebbero essere di grado significativo, e non vi è quasi alcuna prova sulla prevalenza delle interazioni farmacologiche cliniche. Sembra che la percentuale di IF aumenti nei pazienti con patologie cardiache e negli anziani, in quanto possiedono un più alto numero di fattori di rischio (Espinosa Bosch et al., 2012).

PARTE SPERIMENTALE

2. Obiettivi e metodi

Considerata la mancanza di dati conclusivi circa l'incidenza di ADR e IF nel paziente anziano, gli obiettivi dello studio, oggetto di questa tesi, sono stati quelli di identificare gli accessi in Pronto Soccorso correlati ad una potenziale ADR o ad una potenziale interazione farmaco-farmaco nel paziente anziano. Lo studio ha valutato i dati raccolti nell'ambito di un programma di supporto farmacologico per i pazienti anziani in un Pronto Soccorso, dove un farmacologo e un geriatra hanno cooperato con i medici del Pronto Soccorso per identificare gli accessi correlabili alla terapia farmacologica (considerando anche le IF).

Questo studio prospettico ha incluso pazienti con età ≥ 65 anni ammessi al Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana dal primo di Maggio 2012 al primo di Maggio 2013 (dal lunedì al venerdì dalle 10.00 alle 17.00). Ogni paziente, o il suo parente/tutore nel caso di pazienti non collaboranti, è stato intervistato al momento di accesso in Pronto Soccorso da un farmacologo e un geriatra. I dati raccolti hanno incluso: i dati anagrafici, il motivo di accesso al Pronto Soccorso, i dati anamnestici rilevanti, e l'anamnesi farmacologica. La qualità della fonte è stata così definita: di grado 1 se i dati provengono da una lettera di dimissione recente (< 1 mese); di grado 2 se i dati provengono da una lettera di dimissione meno recente (≥ 1 mese) o se il paziente fornisce le confezioni dei farmaci assunti; di grado 3 se il paziente è in grado di riferire i farmaci assunti da solo o con l'aiuto di un parente/tutore; di grado 4 se il paziente non è accompagnato e non ricorda tutti i farmaci assunti.

Le informazioni raccolte durante l'intervista sono state inserite nel database di gestione dati (Microsoft Excel®). Per ogni paziente, la terapia farmacologica è stata

valutata nel complesso per determinare la potenziale correlazione con il motivo d'accesso in Pronto Soccorso. Le IF sono state definite e classificate sulla base della rilevanza clinica (controindicata, maggiore, moderata, minore) attraverso Thomson Micromedex® (<http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>). Ciascun motivo d'accesso in Pronto Soccorso (lettera di dimmissione) è stato valutato considerando i segni e sintomi attesi per le potenziali interazioni riportate da Micromedex®. Gli endpoint presi in considerazione per l'analisi di questo studio sono stati:

- il numero di accessi in Pronto Soccorso per ADR
- caratteristiche cliniche delle ADR registrate (gravità, organi e tessuti coinvolti, farmaci coinvolti)
- il numero di IF per le quali il paziente presenta un rischio potenziale di ADR
- la classificazione delle IF per le quali il paziente presenta un rischio potenziale di ADR in base alla gravità e alla qualità dell'evidenza scientifica disponibile
- il numero di interazioni farmacologiche per le quali il paziente presenta un rischio potenziale di ADR che hanno effettivamente determinato l'ADR attesa
- la classificazione delle interazioni che hanno causato ADR in base alla gravità e alla qualità dell'evidenza scientifica disponibile.

I dati raccolti durante lo studio sono stati gestiti ed analizzati tramite Microsoft Access® per estrapolare i dati conclusivi circa gli endpoint precedentemente elencati.

3. Risultati

Durante il periodo di studio, Maggio 2012-Maggio 2013, sono stati registrati 1,254 accessi in Pronto Soccorso di pazienti con età ≥ 65 anni (la Tabella 16 riporta le caratteristiche principali della popolazione). Sono stati registrati 1,199 pazienti (2 pazienti sono stati registrati 3 volte, 50 pazienti sono stati registrati 2 volte), con un'età media di 80.2 ± 7.9 anni (2 pazienti con età pari a 102 anni e 1 paziente con età di 101 anni). Le donne hanno rappresentato il 59.6% della popolazione (747 donne). Il numero medio di farmaci assunti per paziente è risultato pari a 5.7 ± 3.3 farmaci, la Figura 3 riporta l'andamento dell'utilizzo dei farmaci in base al numero di pazienti. I farmaci maggiormente utilizzati sono stati: acido acetilsalicilico, furosemide e pantoprazolo (vedi Figura 4).

Tabella 16. Caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio e dell'esposizione ai farmaci	
Caratteristica	n (%)
Numero di accessi	1,254
Numero di pazienti registrati	1,199
Età	
65-74	318 (25.4)
75-84	519 (41.4)
≥ 85	397 (31.7)
Sesso	
Donne	747 (59.6)
Uomini	507 (40.4)
Numero medio di farmaci \pm DS	5.7 ± 3.3
Farmaci	7,220
Potenziali interazioni farmaco-farmaco	2,391
Interazioni farmaco-farmaco correlate ai ricovero	124 (5.2)

DS: deviazione standard; n: numero di casi

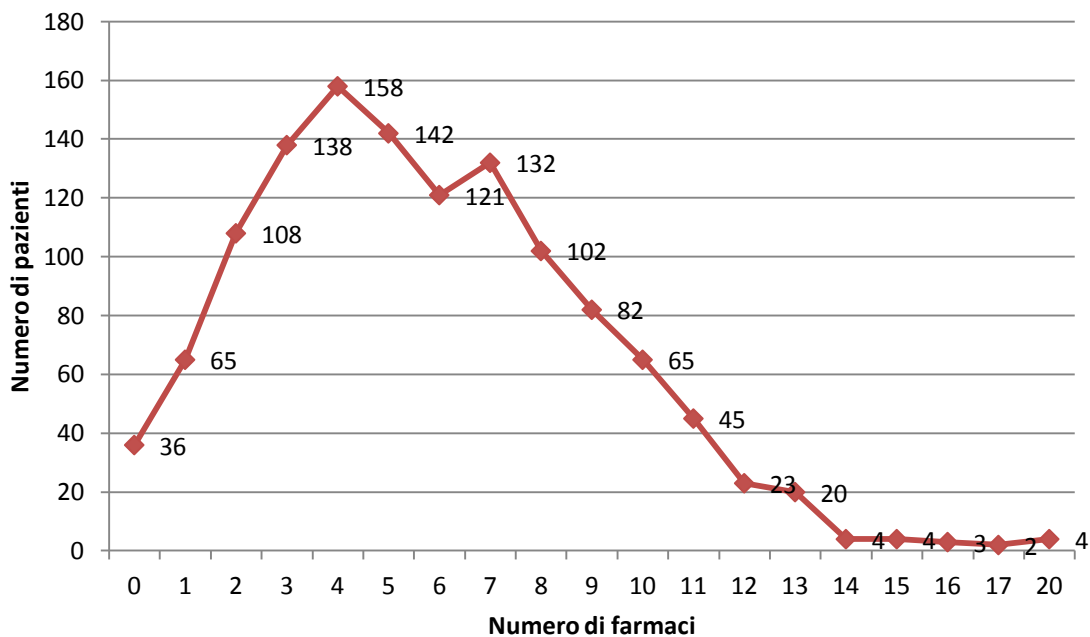


Figura 3. Distribuzione della farmaco utilizzazione

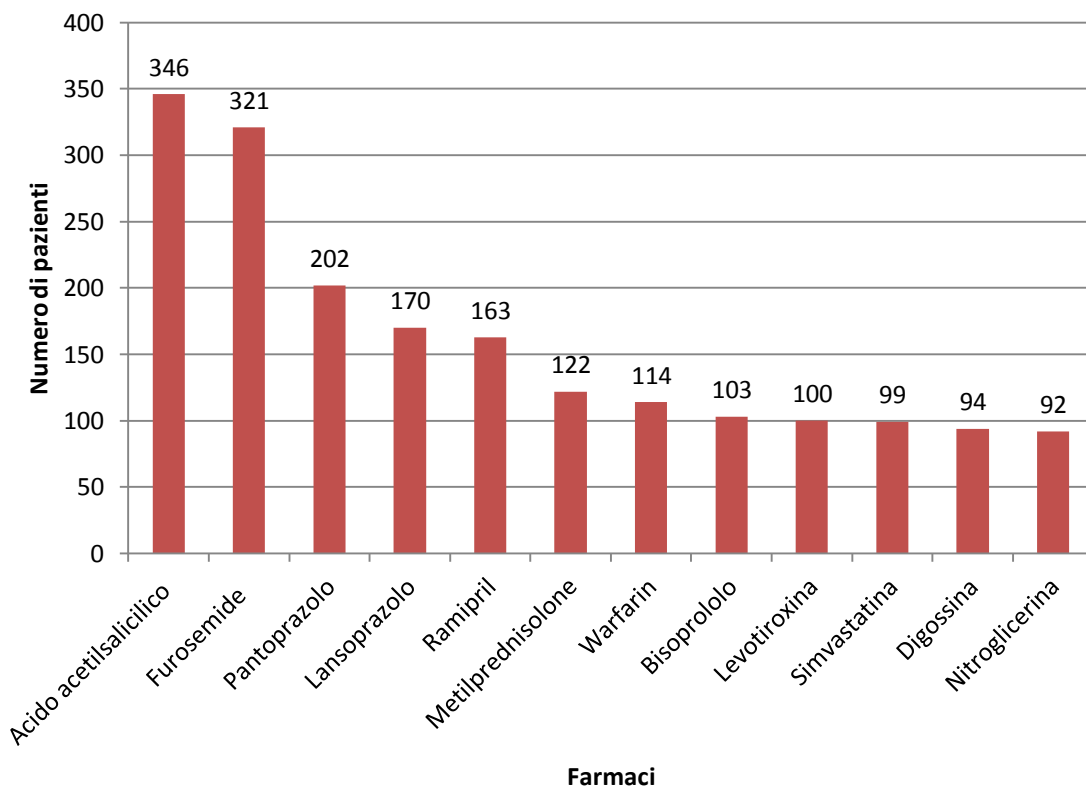


Figura 4. Farmaci maggiormente utilizzati

Sono stati valutati un numero complessivo di 7,220 farmaci, 70 pazienti (5.6%) hanno fornito informazioni vaghe circa la terapia farmacologica assunta, mentre 76 (1.0%) farmaci non sono stati ben specificati. L'attendibilità della fonte è stata valutata per 629 accessi ed è risultata essere di grado 1 per 282 casi (44.8%); di grado 2 per 157 casi (24.9%); di grado 3 per 91 casi (14.5%) e di grado 4 per 99 casi (15.7%).

Per quanto riguarda le potenziali reazioni avverse, i casi nei quali è stato sospettato un ruolo causale per i farmaci sono 417 (33.2%) per un totale di 1,006 (13.9%) farmaci sospetti. Nel corso dello studio sono state effettuate 44 segnalazioni di ADR effettive, che comprendono 30 (68.2%) segnalazioni gravi (28 ricoveri e 2 casi di altre condizioni clinicamente rilevanti) e 14 (31.8%) segnalazioni non gravi. Secondo la nuova normativa europea tali segnalazioni includono: 5 casi dovuti ad interazione farmaco-farmaco, 1 caso dovuto a misuso e 2 casi conseguenti ad overdose. Il numero complessivo di farmaci segnalati è stato di 80 (7.9%), la Tabella 17 riporta i farmaci più segnalati.

Tabella 17. Numero di segnalazioni per farmaco	
Farmaco	n/N (%)
Warfarin	6/21 (28.6)
Furosemide	5/38 (13.1)
Cisplatino	4/7 (57.1)
Ramipril	3/34 (8.8)
Acido acetilsalicilico	2/46 (4.3)
Paracetamolo + codeina	2/9 (22.2)
Quetiapina	2/6 (33.3)
Amlodipina	2/19 (10.5)
Alfuzosina	2/6 (33.3)

n: numero di segnalazioni effettuate; N: numero di farmaci valutati come sospetti

Secondo i criteri di Beers, 388 (5.4%) farmaci sono risultati essere potenzialmente inappropriati nell'anziano, di cui 265 (68.3%) farmaci ad alto rischio e 123 (31.7%) a basso rischio.

Di questi 388 farmaci inclusi nei criteri di Beers, 57 (14.7%) sono stati considerati come farmaci sospetti nello sviluppo di una potenziale reazione avversa. Tra i farmaci sospetti, 39 (68.4%) sono risultati ad alto rischio, mentre 18 (31.6%) a basso rischio.

Considerando i criteri di Beers, 343 (27.3%) pazienti hanno assunto almeno un farmaco potenzialmente inappropriato. Inoltre, tra le 44 segnalazioni effettuate, 14 (31.8%) segnalazioni riportavano come sospetti farmaci appartenenti ai criteri di Beers.

Per quanto riguarda le IF, sono state registrate 2,391 potenziali IF, di cui 124 (5.2%) sono state definite causa dell'accesso in Pronto Soccorso. Le IF sono state classificate sulla base della rilevanza clinica (vedi Figura 5) come: controindicate 16 (0 correlate all'accesso in Pronto Soccorso, 0.0%); maggiori 667 (36 correlate all'accesso in Pronto Soccorso, 5.4%); moderate 1,616 (86 correlate all'accesso in Pronto Soccorso, 5.3%); minori 88 (4 correlate all'accesso in Pronto Soccorso, 4.5%).

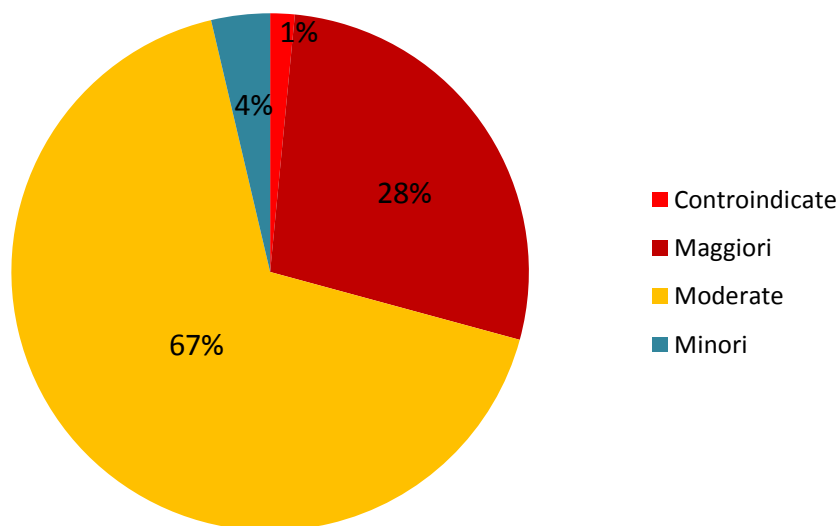


Figura 5. Classificazione delle interazioni farmacologiche sulla base della rilevanza clinica

Le IF maggiormente registrate sono state: acido acetilsalicilico + furosemide; acido acetilsalicilico + ramipril; furosemide + ramipril (Tabella 18).

Tabella 18. Le interazioni farmacologiche potenziali più frequenti		
Coppie farmaco-farmaco	IF n (%)	Evento avverso
Acido acetilsalicilico + furosemide	103 (4.3)	Riduzione dell'effetto diuretico di furosemide
Acido acetilsalicilico + ramipril	73 (3.0)	Riduzione dell'effetto antiipertensivo di ramipril
Furosemide + ramipril	55 (2.3)	Ipotensione posturale con la prima dose di ramipril
Digossina + furosemide	38 (1.6)	Aumento tossicità digossina
Acido acetilsalicilico + nitroglicerina	33 (1.4)	Aumento delle concentrazioni di nitroglicerina, effetti additivi sulla funzione piastrinica
Acido acetilsalicilico + clopidogrel	23 (1.0)	Aumento del rischio di sanguinamento
Acido acetilsalicilico + metilprednisolone	21 (0.9)	Aumento del rischio di ulcere gastro-intestinali, e di dosi sub terapeutiche di acido acetilsalicilico
Acido acetilsalicilico + paroxetina	19 (0.8)	Aumento del rischio di sanguinamento
Acido acetilsalicilico + diltiazem	19 (0.8)	Prolungamento del tempo di sanguinamento
Allopurinolo + warfarin	16 (0.7)	Aumento del rischio di sanguinamento
Pantoprazolo + warfarin	15 (0.6)	Aumento dell'INR e del tempo di protrombina
Lansoprazolo + warfarin	15 (0.6)	Aumento dell'INR e del tempo di protrombina
Acido acetilsalicilico + sertralina	15 (0.6)	Aumento del rischio di sanguinamento
Levotiroxina + warfarin	15 (0.6)	Aumento del rischio di sanguinamento

IF: interazioni farmacologiche; INR: International Normalized Ratio; n: numero di interazioni farmacologiche

Le interazioni farmacologiche controindicate maggiormente riscontrate sono state: acido acetilsalicilico + ketorolac; metoclopramide + paroxetina; metoclopramide + mirtazapina (Tabella 19).

Tabella 19. Le interazioni farmacologiche potenziali controindicate più frequenti		
Coppie farmaco-farmaco	IF n (%)	Evento avverso
Acido acetilsalicilico + ketorolac	5 (31.2)	Ulcera e Sanguinamento gastro-intestinale
Metoclopramide + paroxetina	2 (12.5)	Reazioni extrapiramidali, sindrome serotoninergica
Metoclopramide + mirtazapina	2 (12.5)	Reazioni extrapiramidali
Ranolazina + trimipramina	1 (6.2)	Aumento della concentrazioni plasmatica di trimipramina
Metoclopramide + trazodone	1 (6.2)	Reazioni extrapiramidali
Fluconazolo + ondansetron	1 (6.2)	Aumento del QT
Fenobarbital + nifedipina	1 (6.2)	Riduzione dei livelli di nifedipina
Diclofenac + ketorolac	1 (6.2)	Ulcera e Sanguinamento gastro-intestinale
Citalopram + metoclopramide	1 (6.2)	Reazioni extrapiramidali
Aliskiren + irbesartan	1 (6.2)	Iperkaliemia, alterazione renale e ipotensione

IF: interazioni farmacologiche; n: numero di interazioni

Tra le IF maggiori le più registrate sono state: acido acetilsalicilico + clopidogrel; acido acetilsalicilico + paroxetina; acido acetilsalicilico + sertralina (Tabella 20).

Tabella 20. Le interazioni farmacologiche potenziali maggiori più frequenti		
Coppie farmaco-farmaco	IF n (%)	Evento avverso
Acido acetilsalicilico + clopidogrel	23 (3.4)	Sanguinamento
Acido acetilsalicilico + paroxetina	19 (2.8)	Sanguinamento
Acido acetilsalicilico + sertralina	15 (2.2)	Sanguinamento
Amiodarone + warfarin	14 (2.1)	Sanguinamento
Acido acetilsalicilico + citalopram	11 (1.6)	Sanguinamento
Diltiazem + simvastatina	10 (1.5)	Aumento delle concentrazioni di simvastatine e rischio di miopatia
Digossina + spironolattone	10 (1.5)	Tossicità da digossina
Simvastatina + warfarin	9 (1.3)	Aumento del rischio di sanguinamento e del rischio di miopatia
Amlodipina + clopidogrel	7 (1.0)	Aumento del rischio di effetti trombotici
Citalopram + pantoprazolo	7 (1.0)	Aumento del QT
Clopidogrel + diltiazem	7 (1.0)	Aumento del rischio di effetti trombotici
Paroxetina + warfarin	7 (1.0)	Sanguinamento

IF: interazioni farmacologiche; n: numero di interazioni

Nel complesso sono stati identificati 29 (2.3%) pazienti che sono stati ammessi in PS per una IF maggiore potenziale. Considerando le IF correlate all'accesso in Pronto Soccorso le più riportate sono state paracetamolo + warfarin; levotiroxina + warfarin; allopurinolo + warfarin (Tabella 21).

Tabella 21. Le IF più frequenti correlate all'accesso in Pronto Soccorso		
Coppie farmaco-farmaco	IF n/N (%)	Evento avverso
Paracetamolo + warfarin	3/8 (37.5)	Sanguinamento
Levotiroxina + warfarin	3/16 (18.8)	Sanguinamento
Allopurinolo + warfarin	3/16 (18.8)	Sanguinamento
Lansoprazolo + warfarin	3/15 (20.0)	Sanguinamento
Paroxetina + trimipramina	3/9 (33.3)	Sintomi anticolinergici
Acido acetilsalicilico + insulina glargine	3/51 (5.9)	Ipoglicemia
Acido acetilsalicilico + paroxetina	2/21 (9.5)	Sanguinamento
Digossina + diltiazem	2/9 (22.2)	Aumento tossicità digossina
Claritromicina + metilprednisolone	2/5 (40.0)	Aumento effetti avversi metilprednisolone
Metilprednisolone + warfarin	2/9 (22.2)	Sanguinamento o ridotto effetto di warfarin
Acitretina + retinolo	2/2 (100.0)	Aumento del rischio di tossicità da vitamina A
Acido acetilsalicilico + citalopram	2/16 (12.5)	Sanguinamento
Simvastatina + warfarin	2/9 (22.2)	Sanguinamento e miopia
Amlodipina + atenololo	2/8 (25.0)	Ipotensione, bradicardia

IF: interazioni farmacologiche; n: numero di interazioni correlabili all'accesso; N: numero di interazioni

4. Discussione

Il paziente anziano è un soggetto particolarmente sensibile in cui coesistono fattori determinanti nello sviluppo di una potenziale ADR. Questi fattori includono alterazioni fisiologiche (Onder et al., 2002), la politerapia associata all'uso cronico (Ridout et al., 1986) ed inoltre la prevalenza di più cronicità concomitanti (Martin and George, 2002). Numerosi studi hanno dimostrato come gli eventi avversi a farmaci sono una delle maggiori cause di ospedalizzazione nel paziente anziano. Tuttavia, dati conclusivi circa gli eventi avversi a farmaci che determinano ospedalizzazione in questa popolazione sono ancora molto limitati (Budnitz et al., 2011). Inoltre, nonostante le conoscenze approfondite circa le possibili associazioni di farmaci che possono dare origine ad eventi avversi, l'incidenza delle interazioni che possono indurre ADR nel paziente anziano rimane ancora da definire (Onder et al., 2002).

L'obiettivo di questa tesi è stato quello di valutare le terapie farmacologiche assunte dal paziente anziano che accede in Pronto Soccorso, cercando di effettuare una stima delle reazioni avverse correlabili alla terapia farmacologica e delle possibili IF.

Su un totale di 1,006 farmaci considerati sospetti solo 80 (7.9%) è stato effettivamente oggetto di segnalazione. Il 3.5% dei pazienti registrati è stato ricoverato in Pronto Soccorso per una ADR. I farmaci maggiormente coinvolti sono stati: warfarin (13.6%); furosemide (11.4%); cisplatino (9.1%); ramipril (6.8%).

I risultati ottenuti da questa analisi si trovano in linea con i dati riportati in letteratura che evidenziano come le ADR siano una problematica diffusa negli anziani e rappresentano la causa del 3-24% delle ospedalizzazioni in questa fascia d'età (Williamson and Chopin, 1980; Smucker and Kontak, 1990; Lindley et al., 1992; Moore et al., 1998; Mannesse et al., 2000, Onder et al., 2002, Lazarou et al., 1998). Lo studio

di Budnitz et al. (2011) riporta tra le categorie terapeutiche maggiormente implicate nelle ospedalizzazioni conseguenti all'accesso in Pronto Soccorso gli agenti antineoplastici, gli agenti ematologici, gli agenti endocrini e gli agenti cardiovascolari (Budnitz et al., 2011).

Il 5.4% dei farmaci assunti sono risultati compresi nei criteri di Beers ma solo lo 0.8% è stato considerato come sospetto nello sviluppo di una potenziale reazione avversa. Mentre il 31.8% delle segnalazioni includeva come sospetti farmaci appartenenti ai criteri di Beers. Questi risultati sottolineano come farmaci considerati ad alto rischio nell'anziano producono effetti clinicamente rilevanti solo in un numero limitato di casi. Per quanto riguarda le IF, il 5.2% delle interazioni potenziali identificate sono state sospettate di essere correlate al motivo d'accesso in Pronto Soccorso ma solo lo 0.21% è stato effettivamente segnalato. Più della metà delle interazioni potenziali sono state classificate sulla base della rilevanza clinica come "moderate" (67%). Le coppie farmaco-farmaco maggiormente coinvolte nello sviluppo potenziale di IF sono state: acido acetilsalicilico + furosemide (4.3%); acido acetilsalicilico + ramipril (3.0%); furosemide + ramipril (2.3%). Queste combinazioni di farmaci "cardiovascolari", benché presentino un rischio noto di interazione, sono utilizzate molto comunemente nei pazienti anziani, senza particolari problemi. Nelle terapie croniche è probabile che i livelli circolanti di questi farmaci al netto dell'interazione siano comunque sufficienti a garantire effetti terapeutici (l'acido acetilsalicilico dovrebbe ridurre l'efficacia antiipertensiva di ramipril e di furosemide) senza produrre effetti tossici (furosemide e ramipril potrebbero produrre situazioni di ipotensione prevalentemente alle prime dosi, ma una volta che la terapia ha raggiunto l'equilibrio il rischio di alterazioni pressorie è minimo). Complessivamente il 2.3% dei pazienti registrati sono stati

ammessi in Pronto Soccorso in seguito ad una potenziale IF maggiore. Le coppie farmaco-farmaco maggiormente coinvolte sono state paracetamolo + warfarin; levotiroxina + warfarin; allopurinolo + warfarin. Gli episodi di sanguinamento rimangono una delle principali cause di accesso al pronto-soccorso determinati da IF e il trattamento con warfarin è spesso coinvolto in questi eventi. Questo conferma la scarsa maneggevolezza di warfarin e sottolinea la necessità di alternative più sicure. I nuovi anticoagulanti rivaroxaban, dabigatran e apixaban potrebbero rappresentare una valida alternativa anche se al momento il loro uso è troppo poco diffuso per poter apprezzare eventuali differenze con warfarin in studi di questo tipo. La classificazione delle IF secondo il grado di evidenza clinica disponibile non sembra essere predittivo per lo sviluppo di eventi avversi clinicamente manifesti.

I limite principale di questo studio è determinato dalle modalità di raccolta dati relativi ai pazienti. I dati raccolti per ogni paziente includono le informazioni relative ad un unico accesso in Pronto Soccorso. Non si può quindi escludere che lo stesso paziente possa aver presentato un evento farmaco-correlato durante un accesso precedente o che potrà sviluppare un evento in futuro. Inoltre alcuni pazienti potrebbero non essere stati registrati perché direttamente trasferiti nei reparti, perché accedono in una fascia oraria al di fuori del progetto o ancora si rivolgono al proprio medico di famiglia o ad altri ospedali. Questi limiti potrebbero aver determinato una sottostima della frequenza di accessi correlati a farmaci e ad IF.

5. Conclusioni

In conclusione, i risultati ottenuti da questo studio evidenziano come il trattamento del paziente anziano può essere associato ad un gran numero di IF. Ma solo una piccola proporzione è correlabile alla causa di accesso. Situazioni nelle quali effettivamente un farmaco ritenuto sospetto non diviene oggetto di segnalazione all'autorità regolatoria sono frequenti (92.1%). Il sanguinamento che coinvolge gli anticoagulanti o gli antiaggreganti sembra essere il maggior problema evidenziato. Né l'appartenenza ai criteri di Beers né la classificazione Micromedex[®] delle interazioni in base all'evidenza scientifica disponibile sembrano essere predittivi dello sviluppo dell'evento. Una quota importante di pazienti (15.7%) non è in grado di fornire in modo attendibile la lista dei farmaci assunti e questo potrebbe complicare la capacità del personale del Pronto Soccorso di riconoscere una reazione avversa o di gestire il paziente nelle migliori condizioni di sicurezza. Per questo potrebbero essere utili sistemi in grado di tracciare le terapie effettive dei pazienti in banche dati accessibili dagli operatori sanitari che possano essere utilizzate in situazioni di emergenza, garantendo comunque la privacy.

Glossario

ACE: angiotensin converting enzyme

ADR: adverse drug reaction

COX: ciclossigenasi

CYP: citocromo

DDD: defined daily dose

DS: deviazione standard

FANS: farmaci antiinfiammatori non steroidei

IF: interazione farmacologica

IC: intervallo di confidenza

OsMed: osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali

P-gp: glicoproteina P

SNC: sistema nervoso centrale

SSN: servizio sanitario nazionale

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor

Bibliografia

Andrade C, Sandarsch S, Chethan KB, et al. : *Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms*. J Clin Psychiatry 2010; 71: 1565-75.

Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R : *Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate*. Arch Intern Med 2011; 171: 998-1004.

Adreasen PB, Simonsen D, Brocks K, et al. : *Hypoglycaemia induced by azapropazone-tolbutamide interaction*. Br J Clin Pharmacol 1981; 12: 581-3.

Allredge BK : *Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations*. Neurology 1999; 53 (Suppl 2): S68-S75.

Amdisen A : *Lithium and drug interactions*. Drugs 1982; 24: 133-9.

Bauer LA, Black D, Gensler A : *Procainamide cimetidine drug interaction in elderly male patients*. J Am Geriatr Soc 1990; 38: 467-9.

Bax DE, Woods HS, Christie J, et al. : *Therapeutic audit on a general medical ward*. Clin Sci 1987; 72: 29P.

Beers MH, Storrie M, Lee G : *Potential adverse drug interactions in the emergency room. An issue in the quality of care*. Ann Intern Med. 1990;112:61-4.

Bertsche T, Pfaff J, Schiller P : *Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system*. Intensiv Care Med 2010; 36: 665-72.

Beyth RJ, Shorr RI. *Principles of drug therapy in older patients: rational drug prescribing*. Clin Geriatr Med 2002 Aug; 18(3): 577-92.

Bigger JT : *The quinidine-digoxin interaction*. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1982; 51: 73-8.

Blanda MP : *Pharmacologic issues in geriatric emergency medicine*. Emerg Med Clin North Am. 2006 May;24(2):449-65, viii.

Blix HS, Viktil KK, Moger TA : *Identification of drug interactions in hospitals—computerized screening vs. bedside recording*. J Clin Pharm Ther. 2008;33:131–9.

Bonate PL, Kelly R, Weir S : *Drug interactions at the renal level. Implications for drug development*. Clin Pharmacokinet 1998; 34: 375-405.

Braverman SE, Howard RS, Bryant PR, et al.: *Potential drug interactions in a physical medicine and rehabilitation clinic*. Am J Phys Med Rehabil. 1996;75:44–9.

Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. : *Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans*. N Engl J Med. 2011 Nov 24; 365(21): 2002-12.

Buie VC, Dr PH, Owings MF, et al. : *National hospital discharge Survey: 2006 summary*. Vital Health Stat 2010; 13: 168.

Capewell S, Freestone S, Critchley JAJH, et al. : *Reduced felodipine bioavailability in patients taking anticonvulsivants*. Lancet 1988; 2: 480-2.

Cascorbi I: *Arzneimittelinteraktionen: Grundsätze und intensivmedizinische Aspekte*. Anasth Intensivmed 2011; 9: 694-707.

Chiatti C, Bustacchini S, Furneri G : *The economic burden of inappropriate drug prescribing, lack of adherence and compliance, adverse drug events in older people: a systematic review*. Drug Saf. 2012 Jan; 35 Suppl 1:73-87.

Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA : *Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions*. Curr Med Chem. 2010;17(6):571-84.

Crespo CA, Guerrero E, Sanmartin P : *Interacciones entre medicamentos: detección precoz mediante un sistema computerizado*. Farm Hosp. 1992;16:38-44.

Cruciol-Souza JM, Thomson JC : *Prevalence of potential drug– drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital*. J Pharm Pharm Sci. 2006;9:427-33.

Davies SJ, Eayrs S, Pratt P, et al. : *Potential for drug interactions involving cytochromes P450 2D6 and 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards*. Br J Clin Pharmacol. 2004;57:464-72.

Davies EC, Green CF, Taylor S : *Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes*. PLoS One 2009; 4: e4439.

Depont F, Vargas F, Dutronc H, et al. : *Drug-drug interactions with systemic anti-fungals in clinical practice*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16:1227-33.

Edoute Y, Nagachandran P, Svirski B : *Cardiovascular adverse drug reaction associated with combined beta-adrenergic and calcium entry-blocking agents*. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 556-9.

Egger SS, Drewe J, Schlienger RG : *Potential drug–drug inter-actions in the medication of medical patients at hospital dis-charge*. Eur J Clin Pharmacol. 2003;58:773–8.

Egger T, Dormann H, Ahne G, et al. : *Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerized drug database*. Drugs Aging. 2003;20:769–76.

Espinosa-Bosch M, Santos-Ramos B, Gil-Navarro MV, et al. : *Prevalence of drug interactions in hospital healthcare*. Int J Clin Pharm 2012, 34: 807-17.

Fialova D, Topinkova E, Gambassi G : *Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe*. JAMA 2005; 293: 1348-58.

Fick DM, Waller JL, Maclean JR, et al. : *Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population: association with higher costs and utilization*. J Managed Care Pharm 2001;7:407-413.

Fick DM, Cooper JW, Wade WE : *Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Results of a US Consensus Panel of Experts*. Arch Intern Med 163, 2716-2724, 2003.

Fick DM, Mion LC, Beers MH, et al. : *Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults*. Res Nurs Health 2008; 31(1):42-51.

Fournier JP, Sommet A, Bourrel L, et al. : *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study*. Eur J Clean Pharmacol 2012.

Fromm MF, Kim RB, Stein CM, et al. : *Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: a unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine*. Circulation 1999; 99: 552-7.

Gaddis GM, Holt TR, Woods M : *Drug interactions in at-risk emergency department patients*. Acad Emerg Med. 2002;9: 1162–7.

Gaeta TJ, , Fiorini M, Ender K, et al. : *Potential drug– drug interactions in elderly patients presenting with syncope*. J Emerg Med. 2002;22:159–62.

Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, et al. : *Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beer’s Criteria*. Age Ageing 2008; 37: 96-101.

Garcia Batlle C, Pla Poblador R : *Revision de interacciones farmacologicas en un Hospital General*. Farm Hosp. 2002;26: 110–8.

Geick A, Eichelbaum M, Burk O : *Nuclear receptor response elements mediate induction of intestinal MDR1 by rifampin*. J Biol Chem 2001; 276: 14581-7.

Glintborg B, Andersen SE, Dalhoff K : *Drug-drug interactions among recently hospitalized patients–frequent but mostly clinically insignificant*. Eur J Clin Pharmacol. 2005;61:675–81.

Gonzalez R, Gomez M, Monterde J : *Deteccion “en proceso” de interacciones farmacologicas*. Farm Clin. 1993;10:488–92.

Goodman and Gilman : *Le basi farmacologiche della terapia*. McGraw-Hill; 2008.

Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, et al. : *The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin*. J Clin Invest 1999; 104: 147-53.

Grönroos PE, , Irjala KM, Huupponen RK, et al. : *A medication database—a tool for detecting drug interactions in hospital*. Eur J Clin Pharmacol. 1997;53:13–7.

Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, et al. : *Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases*. BMC Geriatr. 2011 Nov 30;11:79.

Gurwitz JH, Fields TS, Avorn J, et al. : *L'incidenza e la prevedibilità delle reazioni avverse ai farmaci nelle case di cura*. Am J Med 2000; 109: 87-94.

Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. : *Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting*. JAMA 2003; 289(9):1107-16.

Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, et al. : *Adverse drug events in high risk older outpatients*. J Am Geriatr Soc. 45, 945–948, 1997.

Hartmann B, Czock D, Keller F : *Drug therapy in patients with chronic renal failure*. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(37): 647-56.

Hassan FA, Taylor D, Leow F, et al. : *Potential interactions between drugs taken by emergency department patients of an Australian hospital*. J Pharm Pract Res. 2006;4: 266–70.

Hastings SN, Sloane RJ, Goldberg KC, et al.: *The quality of pharmacotherapy in older veterans discharged from the emergency department or urgent care clinic*. J Am Geriatr Soc. 2007;55:1339–48.

Haumschild MJ, Ward ES, Bishop JM, et al. : *Pharmacy-based computer system for monitoring and reporting drug interactions*. Am J Hosp Pharm, 1987; 44: 345.

Heininger-Rothbucher D, Bischinger S, Ulmer H, et al. : *Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room*. Resuscitation. 2001;49: 283–8.

Herr RD, Caravati EM, Tyler LS, et al. : *Pro-spective evaluation of adverse drug interactions in the emergency department*. Ann Emerg Med. 1992;21:1331–6.

Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, et al. : *Polypharmacy, adverse drug related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department*. Ann Emerg Med. 2001;38:666–71.

Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA : *Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list*. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(31-32): 543-51.

Honig PK, Wortham DC, Zamani K, et al. : *Terfenadine-ketoconazole interaction: pharmacokinetic and electrocardiographic consequences*. J Am Med Assoc 1993; 269: 513-8.

Hurwitz N : *Predisposing factors in adverse reaction to drugs*. Br Med J 1969; 1: 536-9.

Jackson JE, Powell JR, Wandell M, et al. : *Cimetidine decreases theophylline clearance*. Am Rev Respir Dis 1981; 123: 615-7.

Jefferson JW, Greist JH, Carroll J : *Drug-drug and drug-disease interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Am J Med 1986; 81: 948.

Jha AK, Kuperman GJ, Rittenberg E, et al. : *Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 113-9.

Johnson AG, Simons LA, Simons J, et al. : *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community based cross-sectional study*. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 455-9.

Joshua L, Devi P, Guido S : *Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:639–45.

Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. : *Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study*. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.

Katzung BG : *Farmacologia generale e clinica*. Piccin; 2009

Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, et al. : *Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey*. *JAMA* 287, 337–344, 2002.

Kaur S, Mitchell G, Vitetta, et al. : *Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review*. *Drugs Aging*. 2009; 26 (12):1013-28.

Kinirons MT, Crome P : *Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly*. *An Update Clin Pharmacol* 1997; 33: 302-12.

Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, et al. : *Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use*. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000;38:504–13.

Krikler DM, Spurrell RAJ : *Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia*. Postgrad Med J 1974; 50: 447-53.

Langdorf MI, Fox JC, Marwah RS, et al. : *Physician versus computer knowledge of potential drug interactions in the emergency department*. Acad Emerg Med. 2000;7:1321–9.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN : *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA 1998; 279: 1200-5.

Leach S, Roy SS : *Adverse drug reactions: an investigation on an acute geriatric ward*. Age Ageing 1986; 15: 241-6.

Ledwidge M, Travers B, Ryder M, et al. : *Specialist care of heart failure improves appropriate pharmacotherapy at the expense of greater polypharmacy and drug-interactions*. Eur J Heart Fail. 2004;6:235–43.

Lin JH, Lu AY : *Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications*. Clinical Pharmacokinet 1998; 35: 361-90.

Lindley CM, Tully MP, Paramsothy P, et al. : *Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients*. age Ageing 1992; 21: 294-300.

Lopez Vazquez P, Rodriguez Moreno C, Duran Parrondo C, et al. : *Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un Servicio de Medicina Interna*. An Med Intern. 2005;22:69–75.

Mannesse CK, Derkx FH, De Ridder MA, et al. : *Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients*. Age Ageing 2000; 29: 35-9.

Martin I, Feal B, Pineiro MJ, et al. : *Deteccion de interacciones medicamento– medicamento en un sistema de dispensacion dosis-dia*. Farm Hosp. 1992;16:198–202.

Martin U and George C : *Drugs and the Elderly*. In Mann R and Andrews E, editors. Pharmacovigilance. Wiley; 2002. pp 77-95.

Martinbiancho J, Zuckermann J, Do Santos L, et al. : *Profile of drug interactions in hospitalized children*. Pharm Pract. 2007;5:157–61.

May JR, Dipiro JT, Sisley JF : *Drug interactions in surgical patients*. Am J Surg 1987; 53 (Suppl 3): 74-8.

McDonnell PJ, Jacobs MR : *Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions*. Ann Pharmacother 2002;36:1331-6.

McInnes GT, Brodie MJ : *Drug interactions that matter. A critical appraisal*. Drugs 1988; 36: 83-110.

Miller CD, El-Kholi L, Faragon LL, et al. : *Prevalence and risk factors for clinically significant drug interactions with anti-retroviral therapy*. Pharmacotherapy. 2007;27:1379–86.

Miyasaka LS, Atallah AN : *Risk of drug interaction: combination of antidepressants and other drugs*. Rev Saude Publica. 2003; 37:212–5.

Mok S, Minson Q: *Drug-related problems in hospitalized patients with HIV infection*. Am J Health Syst Pharm. 2008; 65: 55–9.

Moore N, Lecointre D, Noblet C, et al. : *Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine*. Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 301-8.

Moysey JO, Jaggarao NSV, Grunoy EN, et al. : *Amiodarone increases plasma digoxin concentrations*. *Be J Med* 1981; 282: 272.

Mur Lalaguna MA, Cobos Campos R, Hurtado Gomez MF, et al.: *Estudio de las interacciones entre farmacos antir-retrovirales y tratamiento concomitante*. *Farm Hosp*. 2003;27: 84–92.

O’Callaghan JW, Thompson RN, Russell AS : *Combining NSAIDs with anticoagulants: yes and no*. *Can Med Assoc J* 1984; 131: 857-8.

O’Reilly RA, Trager WF, Motley CH, et al. : *Stereoselective interaction of phenylbutazone with (12C/13C) warfarin pseudo racemates in man*. *J Clin Invest* 1980; 65: 746-53.

Oetgen WJ, Sobol SM, Tri TB, et al. : *Amiodarone-digoxin interaction: clinical experimental observations*. *Chest* 1984; 84: 75-9.

Onder G, Pedone C, Landi F, et al. : *Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA)*. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Dec;50(12):1962-8.

OsMed - Osservatorio Nazionale sull’impiego dei medicinali. *L’uso dei farmaci in Italia*.

Rapporto Nazionale anno 2012.

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2012.pdf

Pederson KE, Tayssem P, Klitgaard NA, et al. : *Influence of verapamil on the inotropism and pharmacokinetics of digoxin*. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 199-206.

Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RM : *Risk of major bleeding during concomitant use of antibiotic drugs and coumarin anticoagulants*. J Thromb Haemost 2008; 6: 284-90.

Peral AJ, Lertxundi EU, Martinez Bengoechea MJ, et al.: *Evaluacion prospectiva de interacciones entre medicamentos en pacientes ingresados mediante una aplicacion informatica*. Farm Hosp. 2007;31:93–100.

Peterson V, Hvidts S, Thomsen K, et al. : *Effect of prolonged thiazide treatment on enal lithium clearance*. Br Med J 1974; 2: 143-5.

Peyriere H, Cassan S, Floutard E, et al. : *Adverse drug events associated with hospital admission*. Ann Pharmacother. 2003;37:5–11.

Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonen L, et al. : *Ketoconazole prevents terfenadine metabolism and increases risk of torsades de pointes ventricular tachycardia*. Eur J Clin Pharmacol 1993; 45: 191-3.

Puckett WH, Visconti JA : *An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interaction in a private community hospital*. Am J Hosp Pharm, 1971; 28: 247.

Radosevic N, Gantumur M, Vlahovic-Palcevski V : *Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients*. Pharmacoepi-demiol Drug Saf. 2008;17:733–7.

Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, et al.: *Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions*. Eur J Clin Pharmacol. 1999;54:959–63.

Ridout S, Waters WE, George CF : *Knowledge of and attitudes to medicines in the Southampton community*. Br J Clin Pharmacol 1986; 21:701-12.

Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, et al. : *Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients*. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56:286–90.

Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, et al. : *Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients*. J Natl Cancer Inst. 2007;99: 592–600.

Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, et al. : *Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively*. J Pain Symptom Manage. 2008;35:535–43.

Rossi F, Cuomo V, Riccardi C : *Farmacologia*. Edizioni Minerva Medica; 2005.

Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, et al. : *Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort*. Lancet 2000; 355: 548-9.

Saltvedt I, Spigset O, Ruths S, et al. : *Patterns of drug prescription in a geriatric evaluation and management unit as compared with the general medical wards: a randomized study*. Eur J Clin Pharmacol. 2005;61:921–8.

Samoy LJ, Zed PJ, Wilbur K, et al. : *Drugrelated hospitalizations in a tertiary care internal medicine service of a Canadian hospital: a prospective study*. Pharmacotherapy. 2006;26:1578–86.

Sax MJ : *Clinically important adverse effects and drug interactions with H2-receptor antagonists: an update*. Pharmacotherapy 1987; 7: 1105-55.

Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, et al. : *Polipharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria*. Wien Klin Wochenschr 2008; 120: 733-41.

Seidl LG, Thorton GF, Smith JE, et al. : *Studies on the epidemiology of adverse drug reaction III. Reactions in patients on a general medical service*. Bull Johns Hopkins Hosp 1966; 119: 299-315.

Seymour RM, Routledge PA : *Important drug-drug interactions in the elderly*. Drugs Ageing 1998; 12: 485-94.

Sierra P, Castillo J, Gomez M, et al. : *Interacciones potenciales y reales en pacientes críticos*. Rev Esp Anestesiología Reanim. 1997; 44: 383-7.

Skott P, Giese J : *Age and the rennin angiotensin system*. Acta Med Scand (Suppl) 1984; 676: 45-51

Slabaugh SL, Maio V, Tempil M : *Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy 2010*. Drugs Aging 27(12), 1019-1028.

Smith JW, Seidl LG, Cluff LE : *Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility*. Ann Intern Med 1969; 65: 629.

Smith DA, Chandler MHH, Shedlofsky SI, et al. : *Age-dependent stereoselective increase in the oral clearance of hexobarbitone isomers caused by rifampicin*. Br J Clin Pharmacol 1991, 32: 735-9.

Smith FA, Wittmann CW, Stern TA : *Medical complications of psychiatric treatment*. Crit Care Clin 2008; 24: 635-56, vii.

Smucker WD, Kontak JR : *Adverse drug reactions causing hospital admission in an elderly population: experience with a decision algorithm*. J Am Board Fam Pract 1990; 3: 105-9.

SNIPH - Swedish National Institute of Public Health (2007) : *Healthy Ageing: a Challenge for Europe*. Brussels [Stockholm], www.healthyageing.nu

Sproule BA, Naranjo CA, Brenner KE, et al. : *Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence*. Clinical Pharmacokinetic 1997; 33: 454-71.

Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, et al. : *Drug related admissions to an Australian hospital*. J Clin Pharm Ther. 1994;19:341-7.

Stockley IH : *Drug interactions 4^a edizione*. The Pharmaceutical Press, 1996; 1-15.

Straubhaar B, Krahenbuhl S, Schlienger RG : *The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge*. Drug Saf. 2006;29:79-90.

Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, et al. : *Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care*. Ann Pharmacother 2007; 41: 1411-26.

Trifirò G and Spina E : *Age-related changes in pharmacodynamics: Focus on drugs acting in central nervous and cardiovascular systems*. Current Drug Metabolism, 2011; 12 (7): 611-20.

Verschraagen M, Koks CH, Schellens JH, et al. : *P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: the case of digoxin-verapamil*. Pharmacol Res 1999; 40: 301-6.

Vonbach P, Dubied A, Beer JH, et al. : *Recognition and management of potential drug–drug interactions in patients on internal medicine wards*. Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63: 1075–83.

Waller DG, Waller D : *Hypoglycaemia due to azapropazone-tolbutamide interaction*. Br J Clin Rheumatol 1984; 23: 24-5.

Wilcock A, Thomas J, Frisby J, et al. : *Potential for drug interactions involving cytochrome P450 in patients attending palliative day care centres: a multicentre audit*. Br J Clin Pharmacol. 2005; 60: 326–9.

Williamson J, Chopin JM : *Adverse reaction to prescribed drugs in the elderly: a multicentre investigation*. Age Ageing 1980; 9: 73-80.

Wiltink EH : *Medication control in hospitals: a practical approach to the problem of drug–drug interactions*. Pharm World Sci. 1998;20:173–7.

Wu WK, Pantaleo N : *Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization*. Am J Health Syst Pharm 2003;60:253-9.

Yu DT, Peterson JF, Seger DL, et al. : *Frequency of potential azole drug–drug interactions and consequences of potential fluconazole drug interactions.* Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005;14:755–67.

Yusuff KB, Balogun O : *Physicians’ prescribing of anti-hyper-tensive combinations in a tertiary care setting in southwestern Nigeria.* J Pharm Pharm Sci. 2005; 8: 235–42.

Zopf Y, Rabe C, Neubert A, et al. : *Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals.* Drug Saf. 2008; 31: 789–98.

Ringraziamenti

Ecco, ci siamo.

Tanta, tantissima attesa in vista di questo fatidico giorno. Ho realizzato il grande evento solo quando mi è stato riferito il giorno esatto in cui avrei raggiunto il mio obiettivo. Il mio tanto ambito e desiderato obiettivo. In questi anni quando vedevo o scorgevo qualche collega arrivato sin qui, lo/a guardavo con occhi sognanti, ripetendomi che anche a me prima o poi sarebbe capitato, che dovevo tenere duro, e ce l'avrei sicuramente fatta. Niente di più vero.

Tutto questo è stato possibile grazie ai miei relatori: il Prof. Corrado Blandizzi e il Prof. Marco Tuccori, che mi hanno regalato una bellissima esperienza di un anno in Pronto Soccorso a Pisa, in cui ho affiancato i miei studi al contatto diretto con un reparto così delicato.

Inoltre, un ringraziamento fondamentale va ad Alice, che mi ha aiutato in maniera smisurata per la stesura della tesi e a cui ho fatto rivivere in parte l'esperienza della laurea.

Un grazie che non può certo mancare è per i miei genitori, che tra gioie e incomprensioni, mi hanno permesso di essere qui a scrivere, ed ovviamente al mio fratellino, a cui voglio un bene incommensurabile.

Un grazie a tutte le mie colleghe e colleghi che mi hanno regalato risate, fatiche che abbiamo condiviso, perché se si condivide tutto è più bello e meno faticoso.

Un enorme grazie alle mie amiche di sempre, che ho ringraziato 3 anni fa per la triennale e che ringrazio nuovamente, se sono sempre al mio fianco è semplicemente perché è amicizia "senza se e senza ma".

Un grazie ai miei parenti che mi sostengono e mi supportano, e senza cui non avrebbero senso le feste segnate in rosso sul calendario, occasione in cui ci incontriamo.

Non elenco tutti i nomi perché chi è compreso in queste pagine è dentro il mio cuore e ne è consapevole, è fondamentale coltivare gli affetti, e con piccoli gesti alimentarli, e questo per me è un piccolo grande gesto, perché quel giorno per me sarà indimenticabile e chi ne farà parte farà sempre parte di me.

*Prima che mi commuova prima, aggiungo solo un augurio che rivolgo a me stessa: mi auguro che gli sforzi fatti finora siano produttivi e che avrò sempre la forza ed il coraggio di affrontare la vita come l'ho affrontata finora, con un punto designato da raggiungere e di lottare con tutte le mie forze affinché questo avvenga, perché solo così ci si può sentire realizzati, orgogliosi e soddisfatti di se stessi e si può guardare dritto in faccia il volto della felicità, della **mia** felicità!*

Alessandra