



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

CATTEDRA DI MEDICINA INTERNA

DIRETTORE: PROF. A. GATTA

TESI DI LAUREA

**INTERAZIONI FARMACOLOGICHE:
POPOLAZIONI A DIVERSO RISCHIO**

RELATORE: DOTT. FRANCO NOVENTA

LAUREANDA: ERIKA RAMPADO

ANNO ACCADEMICO 2003-4

*“Questa è la mia ricerca, seguire quella stella
Per quanto sia senza speranza, non importa fin dove
Combattere per il giusto, senza domande e senza interruzione
Essere disposti a marciare fino all’inferno per una causa celeste.”*

INDICE

INTRODUZIONE	7
PREMESSE.....	9
1. PROBLEMI FARMACO-CORRELATI	9
1.1 Definizioni	9
1.2 Rilevanza clinica delle ADR	11
1.3 Riconoscimento delle interazioni	14
2. EPIDEMIOLOGIA	17
3. MECCANISMI DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE	19
3.1 Incompatibilità farmaceutica	20
3.2 Interazioni farmacocinetiche	21
3.3 Interazioni farmacodinamiche	32
4. PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE	35
SCOPO DELLA TESI.....	43
MATERIALI E METODI	45
RISULTATI	49
DISCUSSIONE	57
CONCLUSIONI.....	63
BIBLIOGRAFIA	65
RINGRAZIAMENTI	77

INTRODUZIONE

Il trattamento terapeutico è uno dei momenti, insieme all'iter diagnostico, che più impegna la responsabilità professionale ed etica del medico.

Proprio all'interno del Codice di Deontologia Medica troviamo, in merito ai doveri generali del medico, che costui è: “ tenuto ad un'adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e delle prevedibili reazioni individuali, e deve adeguare, nell'interesse del paziente, le sue decisioni ai dati scientifici accreditati e alle evidenze metodologicamente fondate ” (1).

Ogni farmaco, per definizione, ha insita nelle sue proprietà una virtù terapeutica, ma la capacità di modificare positivamente l'andamento di una patologia non esclude la possibile comparsa di effetti indesiderati e nocivi.

Nelle “reazioni avverse ai farmaci” (**ADR**) sono comprese tutte quelle manifestazioni dannose, non volute, che si verificano a dosi di farmaco normalmente usate per profilassi, diagnosi o terapia.

Proprio le ADR rappresentano, secondo vari studi epidemiologici, una percentuale significativa di tutte le cause di ospedalizzazione, e all'interno di queste, particolare importanza ricopre il problema delle **interazioni farmacologiche**. Le DDI (drug-drug interaction) infatti, sono oggetto di crescente interesse in ambito medico, poiché incidono significativamente sull'ospedalizzazione, sul prolungamento della degenza, sulla mortalità dei pazienti, senza considerare il fardello enorme che rappresentano in termini di costi sanitari. Spesso sono, però, prevedibili sulla base di precedenti descrizioni, studi clinici e con una buona conoscenza dei principi farmacologici che le generano.

E' quindi necessario focalizzare l'attenzione su alcune specifiche categorie di persone maggiormente esposte al rischio di ADR. I soggetti che assumono più farmaci contemporaneamente sono indubbiamente quelli più a rischio; oltre a questi, altre categorie sono costituite dai malati critici, dai malati con polipatologie o patologie cronico-degenerative e dagli anziani. Questo, non solo perché questi soggetti hanno una maggiore probabilità di assumere più farmaci contemporaneamente, ma anche a causa delle più frequenti alterazioni dei meccanismi metabolici ed omeostatici cui vanno incontro. Non molto in letteratura è stato detto sull'incidenza delle ADR nei soggetti cardiopatici: risultano essere tipicamente anziani, con concomitanti altre patologie cronico-degenerative e, in particolare, i farmaci per il sistema cardiovascolare che questi assumono, sono spesso gravati da un indice terapeutico poco favorevole.

PREMESSE

1. PROBLEMI FARMACO-CORRELATI

1.1 Definizioni

Per una piena comprensione dei problemi dovuti all'assunzione dei farmaci è importanti usare una terminologia corretta, uniformemente accettata e usata in ambito internazionale. Spesso, infatti, sono adottate, indifferentemente, espressioni dal significato profondamente diverso, denotando un uso improprio o poco preciso del linguaggio medico in materia di effetti farmaco-correlati. Questo dovuto anche al fatto che, proprio la letteratura internazionale, è spesso discorde, o non attenta, nel definire tali effetti.

Elenchiamo di seguito le definizioni adottate dai centri nazionali che partecipano al WHO International Drug Monitoring Program (2):

Effetto Collaterale di un Farmaco: un qualunque effetto indesiderato di un prodotto farmaceutico, che insorge a dosi usate normalmente nell'uomo ed è in relazione con le proprietà farmacologiche note del farmaco.

Evento Avverso a un Farmaco (ADE): un qualsiasi fenomeno spiacevole che si presenti successivamente alla somministrazione di un farmaco, ma che non necessariamente abbia un rapporto di causalità o relazione col trattamento stesso.

Reazione Avversa a un Farmaco (ADR): una risposta nociva e non intenzionale ad un farmaco, che compaia a dosi utilizzate nell'uomo a scopo di profilassi, diagnosi o terapia o per la modificazione di una funzione fisiologica. Questa definizione è però limitante, in quanto va ad escludere gli errori

terapeutici, gli avvelenamenti intenzionali o accidentali e le tossicodipendenze, inoltre non vengono contemplate le reazioni avverse dovute a errori di management del farmaco o a mancata compliance del paziente.

A tal fine si può valutare la più ampia definizione che la FDA americana dà della ADR: "un effetto indesiderabile, ragionevolmente associato all'uso di un farmaco, che può realizzarsi nell'ambito dell'azione farmacologica del farmaco stesso oppure come fatto imprevedibile".

Interazione tra Farmaci: modificazione dell'effetto di un farmaco dovuto alla precedente o concomitante somministrazione di un altro (3). Perché un'interazione tra farmaci si verifichi, oltre alla contemporanea somministrazione di due farmaci entrano in gioco, però, altri fattori legati a:

- Singoli farmaci: dosi impiegate, modalità di somministrazione, proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, intervallo con cui i diversi farmaci vengono somministrati, durata della terapia;
- Alle caratteristiche del paziente: età, stato di salute, presenza di pluripatologie, assunzione di altre terapie non note o non segnalate dal malato al medico (per esempio assunzione di farmaci da banco, prodotti a base di erbe, etc.), compliance, predisposizione individuale
- Al setting in cui vengono prescritti i farmaci (ambulatori, ospedali, case di riposo).
- A questi fattori si aggiunge che:
 - La capacità del medico di riconoscere e diagnosticare una interazione tra farmaci è in genere piuttosto bassa,
 - I criteri di definizione e rilevazione, il tipo e la gravità delle interazioni tra farmaci non sono sempre omogenei,
 - I contesti clinici (reparti specialistici, ospedale, ambulatorio, casa di riposo) e le popolazioni (giovani, anziani, pazienti critici, etc.) in cui vengono studiate sono

estremamente variabili, è facile comprendere come sia difficile ottenere stime di incidenza e prevalenza affidabili.

L'interazione tra farmaci può intensificare o ridurre gli effetti desiderati o indesiderati dei farmaci stessi. E' sicuramente determinante ricordare che l'esito farmacologico dell'uso di due o più farmaci, in modo combinato, non è diretta funzione dei loro effetti individuali, ma il risultato di: **(a) potenziamento**, solo uno dei due farmaci esercita l'effetto, il secondo lo potenzia; **(b) antagonismo**, diminuzione dell'effetto di uno o più di essi, come nel caso della diminuzione del controllo pressorio dovuto all'uso di clonidina con antidepressivi triciclici; **(c) sinergismo**, i due farmaci esercitano lo stesso effetto ma con meccanismi diversi e l'effetto finale è superiore alla somma algebrica delle risposte individuali, ad esempio nell'incremento dell'effetto anticoagulante dalla cosomministrazione di salicilati con il warfarin; **(d) idiosincrasie**, rari ma pur sempre severi effetti, inaspettati, es. dall'assunzione di meperidina con inibitori delle monoaminossidasi (4).

1.2 Rilevanza clinica delle ADR

La maggior parte dei lavori di farmacologia clinica dimostrano come non sia sempre possibile fare facili equazioni tra effetti farmacologici ed effetti clinici, è importante perciò stabilire delle categorie di rilevanza clinica all'interno delle quali far rientrare le nostre reazioni avverse.

Un tipo di classificazione, secondo il metodo di Juan Merlo e coll. (5), distingue le ADR in:

- a. **Probabilmente non rilevante**, comprende le interazioni potenziali minori, senza rilevanza clinica, che non richiedono nessuna specifica misura nella pratica clinica.
- b. **Potenzialmente rilevante ma aggiustabile con modifiche della dose**, comprende le interazioni potenzialmente dannose, ma prevedibili, monitorabili o modificabili con la terapia.
- c. **Severa, non aggiustabile**, reazioni dannose, spesso non prevedibili e difficilmente modificabili.

Un punto fondamentale, nella determinazione di una reazione avversa è il **nesso di causalità**, tra l'assunzione di un farmaco e un evento nocivo da esso probabilmente indotto, esistono dei criteri in grado di definire una stretta relazione temporale che possono essere così riassunti (6):

- appropriata relazione temporale tra l'assunzione del farmaco e l'evento nocivo
- la reazione è già stata segnalata in precedenza
- il disturbo migliora con la sospensione del farmaco (dechallenge)
- la reazione ricompare alla risomministrazione del farmaco (rechallenge)
- non vi sono spiegazioni alternative all'evento
- esiste una relazione diretta tra la dose di farmaco e l'entità della reazione avversa
- il soggetto ha nella sua storia un precedente evento avverso per lo stesso farmaco
- la reazione non compare se somministrato un placebo.

In base ai criteri di causalità così descritti, possiamo distinguere gli ADR, in accordo con il WHO-ART, in :

Evento Certo: un evento clinico che insorge in una relazione temporale plausibile con la somministrazione di un farmaco, che non può essere spiegato con una malattia concomitante, che sia compatibile con gli effetti noti del farmaco, la cui risposta alla sospensione della somministrazione del farmaco deve essere clinicamente plausibile e che si presenti nuovamente alla riesposizione allo stesso farmaco.

Evento Probabile: un evento clinico che insorge in una ragionevole relazione temporale con la somministrazione di un farmaco, che è improbabile sia attribuito a una malattia concomitante, che sia compatibile con gli effetti noti del farmaco e che segue una risposta clinicamente ragionevole all'interruzione della somministrazione del farmaco stesso. Non sono necessarie informazioni sulla riesposizione al farmaco.

Evento Possibile: un evento clinico con una ragionevole relazione temporale col farmaco, ma che potrebbe essere spiegato anche con una malattia concomitante. Le informazioni sulla sospensione della somministrazione del farmaco possono anche essere assenti o poco chiare.

Evento Improbabile: un evento clinico in cui una relazione temporale non è sicura, che rende improbabile una relazione causa ed effetto e in cui altri farmaci, altre sostanze o una malattia concomitante forniscono spiegazioni plausibili.

Evento Condizionato/Non Classificato: un evento clinico riferito come reazione avversa, riguardo al quale sono necessari altri dati per una valutazione corretta o i dati aggiuntivi sono in esame.

Evento Non Valutabile/Non Classificabile: una segnalazione che suggerisce una reazione avversa che non può essere valutata poiché le informazioni sono insufficienti e non possono essere integrate o verificare (7).

Un successivo passaggio nella valutazione di una ADR è la specificazione della **gravità** dell'evento, classificabile in (8):

- **Evento lieve**, evento che non comporta disturbi per il paziente, generalmente non richiede la sospensione del farmaco.
- **Evento minore**, evento di lieve entità, può essere necessaria la sospensione del farmaco in base alla tolleranza del paziente.
- **Evento significativo**, evento di entità tale da richiedere la sospensione del farmaco.
- **Evento serio**, l'evento risulta letale, severo (potenzialmente a rischio di vita), teratogeno o cancerogeno, comporta l'ospedalizzazione o il prolungamento dell'ospedalizzazione, comporta una invalidità persistente o significativa, implica un rilevante disturbo per il paziente.

1.3 Riconoscimento delle interazioni

Molte volte le interazioni non vengono riconosciute o non vengono segnalate dal medico, e ciò per diverse ragioni.

1. La malattia può mascherare o modificare le manifestazioni dell'interazione. Per esempio la debolezza muscolare causata dalla contemporanea somministrazione di aminoglicosidi (kanamicina, gentamicina, tobramicina) e miorilassanti ad azione periferica (vecuronio, pancuronio) può essere aumentata da una coesistente miopatia, ipokaliemia o insufficienza renale. Gli effetti epatotossici del paracetamolo sono aumentati dalla presenza di epatopatie croniche e dalla concomitante somministrazione di induttori

enzimatici come l'alcool, l'isoniazide, o il fenobarbital. Le malattie febbrili, la vaccinazione anti-influenzale, le epatiti, l'ischemia epatica o la congestione epatica secondaria a insufficienza cardiaca destra possono diminuire l'attività degli enzimi microsomiali a metabolizzare alcuni farmaci come per esempio teofillina, ciclosporina e warfarina.

2. Le interazioni possono verificarsi in alcuni soggetti e non in altri, in quanto influenzate da variabilità individuale, fattori genetici o ambientali. Gli effetti delle interazioni che coinvolgono il metabolismo dei farmaci possono variare in maniera significativa nei diversi pazienti in relazione alle differenze individuali nella velocità iniziale di metabolizzazione e nella suscettibilità all'induzione degli enzimi microsomiali. Un evento anomalo nel decorso di una malattia, anche se riconosciuto come risposta al trattamento farmacologico, può venire attribuito erroneamente a fattori differenti da una interazione tra i farmaci impiegati. Una risposta eccessiva viene di solito attribuita ad una ipersensibilità, mentre una risposta ridotta ad una resistenza o ad una tolleranza.

3. L'effetto di un farmaco non è facilmente controllabile e, salvo poche eccezioni, non può venire misurato quantitativamente. Questo spiega perché le interazioni che coinvolgono farmaci (ipoglicemizzanti, anticoagulanti, anti-ipertensivi) la cui azione è monitorabile attraverso parametri quantitativi (livelli di glicemia, tempo di protrombina, INR, pressione arteriosa) sono più facilmente identificabili sul piano clinico, a differenza di altri farmaci come analgesici, tranquillanti, antinfiammatori, antidepressivi i cui parametri d'azione sono prevalentemente di tipo qualitativo e risulta quindi molto più difficile individuare eventuali interazioni. È del resto più facile individuare interazioni

che si manifestano con un incremento dell'attività di un farmaco (tossicità) che non quelle che provocano una riduzione se non l'abolizione dell'effetto di uno dei farmaci interagenti. Per esempio nel caso della digitale è più facile riconoscere le interazioni che determinano fenomeni tossici, che non quelle che portano ad un minore o maggiore effetto inotropo o batmotropo.

4. Oltre alle oggettive difficoltà sopra ricordate, la mancanza di riconoscimento di molte interazioni dipende da carenze conoscitive del medico che prescrive i farmaci e da un rapporto medico-paziente sempre più difficile e superficiale (9).

2. EPIDEMIOLOGIA

L'entità del problema delle reazioni ai farmaci è da tempo studiata, soprattutto negli USA. Generalmente questi lavori riguardano particolari categorie di malati (anziani, bambini, soggetti ammessi a reparti di terapia intensiva). Gli studi epidemiologici che sono stati pubblicati, in merito all'ospedalizzazione conseguente a ADR, arrivano a conclusioni decisamente non uniformi. Probabilmente questo è dovuto alle molteplici differenze nel disegno degli studi, ai metodi impiegati e alle diverse definizioni di interazione. Una review di 19 studi condotta da Jankel & Speede (10) mette in evidenza una incidenza, comprensiva di tutte le reazioni potenziali, variabile tra il 2.2-70.3%, mentre focalizzando l'attenzione sui soggetti ammessi con sintomi riferibili a interazioni tra farmaci, l'incidenza è compresa in un range tra 0-11%. Colt & Shapiro (11) segnalano tra il 2-10% le ADR causa di ricovero, di cui le DDI rappresentavano circa il 4%. In soggetti con un'età superiore ai 65 anni il rischio di ADR sembra aumentare fino al 10-30% (12). Jankel & Fitterman hanno eseguito una revisione di studi che valutavano l'incidenza di ricoveri in ospedale in seguito ad interazioni tra farmaci, tra gli studi considerati, 9 riportavano le interazioni tra farmaci come causa di ricovero ospedaliero con un range compreso tra lo 0 e il 2.8% (4).

Mentre vari studi epidemiologici, eseguiti in reparti di Medicina interna, forniscono, seppur in modo non uniforme, molti dati sull'incidenza delle ADR come causa di ricovero in questo reparto, poco si sa sull'ammissione di cardiopatici nei reparti cardiologici, nonostante i numerosi fattori di rischio che caratterizzano questi soggetti. Wiltink, in un lavoro del 1998, ricerca le PDM (pseudo-double medication) e le DDI, in pazienti di un reparto pneumologico,

uno cardiologico e tre internistici, dal suo studio emerge che la percentuale di DDI nei cardiopatici è del 64.4% contro il 39.2% e il 42.2% dei malati internistici e pneumologici rispettivamente (13).

Reparto	Soggetti con DDI potenziali
Medicina Interna	39.2%
Pneumologia	42.2%
Cardiologia	64.4%

3. MECCANISMI DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Le reazioni avverse dovute a meccanismi di interazione farmacologica, vengono normalmente attribuite a processi coinvolti nella formulazione, nella farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione), o nella farmacodinamica del preparato.

Incompatibilità farmaceutica

Fisica

Chimica

Interazioni farmacocinetiche

Assorbimento

Distribuzione

Metabolismo

Escrezione

Interazioni farmacodinamiche

Recettoriali

Extrarecettoriali

3.1 Incompatibilità farmaceutica

Molti sforzi sono compiuti normalmente per assicurare che i componenti di un farmaco non reagiscano chimicamente, non si neutralizzino reciprocamente, o non influiscano negativamente gli uni gli altri, durante la preparazione e soprattutto nel periodo di immagazzinamento del prodotto.

Le interazioni farmaceutiche possono avvenire quando i farmaci vengono miscelati in modo non appropriato nelle siringhe o nei liquidi di infusione e questo può portare alla loro inattivazione o precipitazione. L'aggiunta di più farmaci in una infusione intravenosa non dovrebbe essere intrapresa con leggerezza, in quanto le numerose possibili incompatibilità si possono aggiungere agli errori di dosaggio.

Sono state formulate delle linee guida che possono tornare utili per una corretta gestione del problema: (a) evitare molteplici addizioni, (b) miscelare con cura, (c) controllare, per evidenziare eventuali interazioni, la comparsa di opacizzazione della miscela, precipitazioni, cambiamenti di colore, (d) ridurre il tempo intercorrente tra l'addizione e la somministrazione.

Le preparazioni parenterali con alta probabilità di incompatibilità includono: aminoacidi, proteine idrossilate, emulsioni grasse, mannitolo e sodio bicarbonato (14).

La Fenitoina, ad esempio, può precipitare in molti tipi di soluzioni cristalloidi, come in una soluzione di destrosio al 5% (15).

L'insulina solubile ad azione rapida se viene co-somministrata per via sottocutanea con Insuline ad azione lenta, contenenti Zinco o Protamina, può avere un notevole ritardo nell'insorgenza dell'effetto, a causa della formazione di complessi proprio con lo Zinco o la Protamina, lentamente solubili (16).

L'Idrocortisone può inattivare le Penicilline o l'Eparina se somministrate contemporaneamente.

3.2 Interazioni farmacocinetiche

Assorbimento: L'assorbimento di un farmaco è un fenomeno complesso che dipende da diversi fattori chimico-fisici (formulazione, pKa, grado di liposolubilità del farmaco) e fisiologici (pH del tratto gastrointestinale, motilità, flusso ematico splancnico, flora batterica intestinale). La maggioranza dei farmaci viene assorbita dal tratto gastroenterico tramite un meccanismo di diffusione passiva che obbedisce alla legge di Fick, secondo cui la velocità di diffusione è direttamente proporzionale alla superficie assorbente ed al gradiente di concentrazione. La penetrazione attraverso le membrane biologiche avviene essenzialmente per due vie: i pori delle membrane (convezione) e gli strati lipidici (diffusione). Il passaggio per convezione è limitato a sostanze idrosolubili a basso peso molecolare, mentre la penetrazione per diffusione è determinante per sostanze ad alto coefficiente di ripartizione "lipidi/acqua". La maggior parte delle interazioni, che si verificano durante l'assorbimento, esitano in una diminuzione piuttosto che in un aumento dell'assorbimento stesso. Questo determina una diminuzione anche della concentrazione del farmaco nel suo sito d'azione (17). E' quindi necessario introdurre una distinzione tra gli effetti sulla *velocità* di assorbimento ed effetti sull'*entità* dell'assorbimento. Una diminuzione della sola velocità è raramente importante dal punto di vista clinico, mentre una diminuzione dell'entità dell'assorbimento può essere clinicamente rilevante se comporta livelli plasmatici di farmaco inferiori a quelli terapeutici.

L'assorbimento gastrointestinale di un farmaco può modificarsi per la concomitante somministrazione di un altro farmaco che (18):

- presenti una vasta superficie di assorbimento
- legghi o cheli il primo farmaco: due farmaci possono formare chelati insolubili nel tratto gastrointestinale tali da non poter essere assorbiti, per esempio il *Ferro* e *Fluorochinolonici* (19) o la *Colestiramina* e molti altri farmaci come *Propranololo*, *Digossina*, *Walfarin*, *Tiroxina* (20). In altri casi invece questi composti vengono assorbiti più rapidamente, come per esempio nel caso dei *Dicumarolici* e del *Magnesio Idrossido*. In molti casi è possibile evitare queste interazioni somministrando intervallando di 2 o 3 ore la somministrazione dei farmaci.
- alteri il pH gastrico: molti dei farmaci che alterano significativamente il pH gastrico, come gli antiacidi, gli inibitori della pompa protonica, gli antagonisti dei recettori H₂, hanno spesso effetti imprevedibili sull'assorbimento di altri farmaci (21). Variazioni del pH gastrointestinale possono alterare l'assorbimento di farmaci basici e di farmaci acidi, i farmaci basici siano più solubili in ambiente acido, mentre i farmaci acidi lo sono maggiormente in ambiente alcalino. Non sempre questi concetti teorici si riscontrano nella pratica. Un'attenzione particolare, però, deve essere rivolta agli antiacidi, dato il loro ampio uso e la possibilità di assumerli senza bisogno di prescrizione medica (farmaci da automedicazione).

Il *Magnesio Idrossido*, ad esempio, aumenta l'assorbimento di acidi deboli come *Glibenclamide*, *Tolbutamide*, *Glipizide*, l'inaspettato incremento dell'effetto ipoglicemizzante di questi farmaci può apportare significativi

- effetti negativi al paziente (22), lo stesso effetto ipoglicemizzante può essere ottenuto anche con *Omeprazolo* o *Antagonisti dei recettori H2* (23).
- alteri la motilità gastrointestinale: i farmaci vengono assorbiti principalmente nell'intestino tenue, quindi quelli in grado di alterare la velocità di svuotamento gastrico influenzano la velocità di assorbimento di altri farmaci somministrati simultaneamente (24). Un ritardo nello svuotamento gastrico riduce il picco plasmatico del farmaco dopo una singola dose, ma potrebbe anche determinarne la diminuzione della biodisponibilità se il farmaco venisse inattivato o biodegradato nel lume gastrico. Un esempio importante di questo si può realizzare nella terapia del Morbo di Parkinson in cui i farmaci *Anticolinergici* possono ritardare anche del 50% l'assorbimento intestinale della *Levodopa*, a causa della riduzione dello svuotamento gastrico (25). Tra i farmaci che possono provocare un rallentamento dello svuotamento gastrico vanno ricordati: gli antiacidi (in particolare l'idrossido di alluminio), gli agonisti dei recettori beta, i farmaci anticolinergici (propantelina e altri antispastici), i farmaci che possono provocare effetti anticolinergici (antidepressivi triciclici, fenotiazine, difenidramina e prometazina), gli analgesici oppioidi (meperidina, morfina, diamorfina, buprenorfina, pentazocina e fentanil).
 - competa per i meccanismi di assorbimento attivo: alcuni farmaci analoghi a sostanze naturali possono essere assorbiti da sistemi di trasporto attivo specializzati, presenti soprattutto nell'intestino tenue, ed entrare in competizione tra loro proprio per questi sistemi di assorbimento. Un esempio di questo meccanismo di competizione è rappresentato dalla riduzione dell'assorbimento degli antibiotici beta-lattamici (amoxicillina e cefalexina). Se questi antibiotici vengono somministrati contemporaneamente ad amiloride e nifedipina, inibitori della pompa di

membrana che regola l'assorbimento "carrier mediato" di amoxicillina e cefalexina, si ha una riduzione della biodisponibilità dei due antibiotici (26).

- abbia effetti tossici sul tratto gastrointestinale: farmaci particolarmente tossici, come molti *Antineoplastici* possono modificare la superficie assorbente del tratto gastrointestinale e ridurre l'assorbimento di molti farmaci come *Fenitoina, Digossina, Verapamil* (27).
- muti la flora batterica intestinale: le alterazioni della flora batterica intestinale indotte dall'assunzione di antibiotici possono provocare modificazioni sull'assorbimento intestinale di alcuni farmaci. Un esempio è rappresentato dalla sulfasalazina che viene metabolizzata dalla flora batterica intestinale; la soppressione della flora batterica intestinale indotta dagli antibiotici può limitare la conversione metabolica della sulfasalazina nel suo composto attivo. Un altro effetto degli antibiotici è quello di prevenire l'idrolisi batterica intestinale di farmaci coniugati secreti nella bile, riducendo in questo modo il riassorbimento del composto attivo. Attraverso questo meccanismo, gli antibiotici possono ridurre il circolo entero-epatico dell'etinilestradiolo contenuto nei contraccettivi orali, portando ad una potenziale inefficacia dell'effetto terapeutico della pillola (28). Un altro esempio è quello dell'aumento della biodisponibilità della *Digossina* a seguito della somministrazione orale di *Antibiotici ad ampio spettro* (29).

Distribuzione: I meccanismi con cui le interazioni tra farmaci modificano la distribuzione comprendono:

- la competizione per il legame alle proteine plasmatiche: generalmente i farmaci acidi si legano soprattutto all'albumina, quelli basici alle alfa-1-glicoproteine e quelli particolarmente lipofili alle lipoproteine. Poiché i siti di legame con le proteine plasmatiche sono in numero limitato, la somministrazione di due o più farmaci fa sì che il farmaco con affinità più elevata sposti quello con affinità minore, sostituendolo, sia pure parzialmente, nei legami proteici. Questo tipo di interazione "da spiazzamento" ha l'effetto di aumentare bruscamente nel plasma la frazione libera e farmacologicamente attiva, che passando attraverso le membrane raggiunge i siti d'azione. Sono però molto poche le interazioni di questo tipo che producono variazioni di importanza clinica nell'azione dei farmaci, per cui oggi non si accorda grande importanza a tale condizione (30). Nei casi in cui invece il farmaco spiazzato presenti un ridotto volume di distribuzione o un tempo di escrezione elevato, oppure il fenomeno di spiazzamento si associ ad un meccanismo di inibizione metabolica a livello microsomiale, si possono manifestare conseguenze cliniche. È il caso per esempio di incidenti emorragici conseguenti all'interazione tra *warfarina* e farmaci con maggiore affinità per le proteine plasmatiche. A tal proposito si può citare lo spiazzamento della *warfarina* dal legame alle proteine plasmatiche ad opera del *trogliitone*, un antidiabetico di nuova generazione. Sempre sul piano clinico, particolare attenzione andrà posta tutte le volte che si somministrino in associazione, o ad intervalli brevi, farmaci che si legano per quote elevate (più del 90%) alle proteine plasmatiche, specialmente se caratterizzati da una protratta permanenza nell'organismo e da uno stretto indice terapeutico. Infatti, per un farmaco con una quota non legata pari al 1-2% se viene spiazzato dal legame alle proteine

plasmatiche per una quota pari ad un altro 1-2%, la quantità di sostanza farmacologicamente attiva raddoppia rispetto ai livelli attesi. Se invece la medesima situazione si verificasse per un farmaco con una quota libera di partenza pari al 15-20%, uno spiazzamento pari all'1-2% incrementerebbe la quota di farmaco attivo in maniera non significativa. Farmaci che hanno un legame alle proteine plasmatiche superiore al 90% sono: anticoagulanti cumarinici, sulfaniluree, sulfamidici, salicilati, uricosurici, fibrati, antimalarici, e anti-infiammatori non steroidei. Un attento monitoraggio clinico permette in questi casi di intervenire rapidamente per correggere i dosaggi o modificare il trattamento.

- lo spiazzamento da siti di legame tissutali (diversi dai recettori): in virtù dell'enorme capacità di legame posseduta dai tessuti, tale interazione determina transitori aumenti della concentrazione del farmaco spiazzato. Tale meccanismo può contribuire ad aumentare la concentrazione plasmatica, ad esempio, di *Digossina* qualora si somministri contemporaneamente *Chinidina*. Questo meccanismo sembra essere transitorio ed importante solo nei primi giorni dopo la somministrazione dei due farmaci. Sul piano clinico, l'interazione chinidina-digossina può essere prevenuta, dimezzando le dosi di digossina qualora sia necessario aggiungere la chinidina.

In definitiva, gli aumenti della concentrazione del farmaco libero, secondari a interazioni nella distribuzione, sono generalmente transitori e privi di effetti clinici rilevanti, essendo la clearance intrinseca del farmaco sostanzialmente inalterata. Quelle interazioni clinicamente rilevanti, che in precedenza si ritenevano avvenire per le variazioni della distribuzione di un farmaco, di solito

sono il risultato dell'intervento di altri meccanismi di interazione, come l'alterazione del metabolismo o dell'escrezione renale (31).

Metabolismo: i farmaci vanno incontro nell'organismo a processi di metabolizzazione che li trasformano in metaboliti più idrosolubili, onde facilitarne l'eliminazione dagli emuntori e, principalmente, dal rene. Questi processi di metabolizzazione si svolgono generalmente in una o due fasi:

- a. nella prima fase si svolgono soprattutto reazioni di ossidazione, riduzione e idrolisi che chiamano in causa i diversi sistemi enzimatici del reticolo endoplasmatico liscio delle cellule epatiche tra i quali i più importanti sono quelli indicati come citocromi P450. Ciò porta alla produzione di metaboliti in generale meno attivi, ma a volte, anche più attivi o con attività differente. Lo studio dei diversi enzimi microsomiali del citocromo P450 e dei fattori genetici che possono influenzarne l'espressione hanno permesso di acquisire nuove conoscenze nella valutazione delle interazioni tra farmaci.
- b. Nella seconda fase avvengono processi di coniugazione con produzione di composti quasi sempre inattivi. In questa fase, il composto si lega ad una molecola endogena (acido glucuronico, glutatione, glicina, glicosamina, etc.) che porta alla formazione di un coniugato. In alcuni casi i composti glucuronati sono composti attivi come per esempio è il caso della morfina.

Il metabolismo di un farmaco può essere stimolato o inibito dalla contemporanea somministrazione di altri farmaci. L'inducibilità è una caratteristica appartenente a molti enzimi ed è la capacità di rispondere all'esposizione a sostanze xenobiotiche incrementando la sintesi degli enzimi stessi che le metabolizzano.

L'induzione (stimolazione) del sistema enzimatico microsomiale epatico, farmaco-metabolizzante, può essere provocata da farmaci come i barbiturici, la carbamazepina, la fenitoina, la rifampicina, da alcol e fumo. Non si instaura rapidamente, ma gli effetti massimi si hanno, generalmente, dopo 7-10 giorni e richiedono un periodo di tempo analogo o maggiore per scomparire, dopo la sospensione della somministrazione dell'induttore enzimatico. La biotrasformazione degli xenobiotici è assicurata da una quantità relativamente ristretta di enzimi; essi sono tuttavia capaci di metabolizzare un numero enorme di differenti sostanze provenienti dall'esterno, e questa mancanza di specificità è il concetto fondamentale per la comprensione delle interazioni farmacologiche a livello metabolico. In assoluto, la categoria di enzimi più importante è quella delle "Ossidasi a funzione mista" o citocromo P450 (32). Quindi, la biotrasformazione di un farmaco può risultare alterata dalla presenza di un secondo farmaco che ne determini:

- induzione del metabolismo : l'esposizione del nostro organismo a composti estranei, tra cui farmaci, cibi, inquinanti ambientali, è in grado di stimolare il metabolismo di molti farmaci attraverso l'induzione degli enzimi metabolizzanti presenti nel fegato o nella mucosa intestinale. L'aumento dell'espressione di questi enzimi riguarda particolarmente la grande categoria del citocromo P450. L'esposizione per un lungo periodo a farmaci inducenti gli enzimi metabolizzanti determina quindi l'aumento non solo del proprio metabolismo, ma anche di quello di molti altri farmaci e ormoni endogeni, che di questi stessi enzimi sono substrati (33). La durata dell'induzione dipende sostanzialmente dall'emivita dell'enzima indotto e dall'emivita del farmaco induttore, per cui un farmaco induttore con una breve emivita, sarà in grado di indurre rapidamente l'enzima in quanto raggiunge rapidamente le concentrazioni dello stato stazionario,

ma altrettanto breve sarà la durata di tale effetto. Questo è un elemento che può rendere difficile riconoscere le interazioni che implicano l'induzione degli enzimi metabolizzanti, poiché l'aumento dell'effetto di un farmaco avviene gradualmente giorni o settimane dopo la cessazione della somministrazione di un altro farmaco. Per esempio, essendo i barbiturici dei farmaci inducenti il metabolismo del warfarin, qualora questi due farmaci vengano assunti assieme, alla sospensione del barbiturico stesso, è necessario far seguire una progressiva riduzione della dose giornaliera del warfarin nell'arco di alcuni mesi. Inoltre, il fenomeno dell'induzione del metabolismo è dose-dipendente, richiede cioè che l'induttore raggiunga una concentrazione critica, a partire dalla quale avvenga la regolazione in aumento dell'RNA messaggero che codifica per la proteina enzimatica (34). I risultati dell'induzione enzimatica, dipendono naturalmente dall'azione del metabolita che si viene a produrre. Così, gli effetti dei farmaci i cui metaboliti hanno un'attività scarsa o nulla vengono ridotti dai farmaci inducenti gli enzimi. D'altra parte, gli effetti dei farmaci o la loro tossicità possono essere potenziati se i metaboliti sono più attivi o tossici del composto progenitore. Un farmaco può aumentare il metabolismo di un altro dissimile, chiamandosi così Induttore, oppure può aumentare il proprio stesso metabolismo, definendosi così Autoinduttore. I meccanismi principali dell'induzione sono: l'aumento della trascrizione dell'RNA messaggero, la stabilizzazione dell'RNA messaggero o dell'enzima già sintetizzato.

- inibizione del metabolismo: la riduzione dell'espressione degli enzimi che metabolizzano un dato farmaco causa un aumento delle concentrazioni plasmatiche del farmaco stesso; se l'efficacia di un farmaco risiede nel suo

metabolita, l'inibizione può comportare una diminuzione della sua azione; al contrario, se è il farmaco stesso ad essere attivo, l'inibizione del suo metabolismo può dare luogo a risposte esagerate e prolungate, con un aumento del rischio di tossicità, soprattutto se il farmaco ha un ristretto range terapeutico. L'inibizione del metabolismo si attua, generalmente, più rapidamente dell'induzione enzimatica e può iniziare non appena si raggiunga una sufficiente concentrazione epatica di inibitore. I meccanismi principali con cui si sviluppa sono: la competizione reversibile per i siti di legame dell'enzima (il meccanismo più frequente), il legame enzima/substrato che formi un complesso inattivo, la distruzione dell'enzima, la riduzione della sintesi dell'enzima, l'interferenza con il trasporto dei farmaci. I più importanti esempi di inibitori enzimatici nella pratica clinica sono: l'allopurinolo, l'amiodarone, il clorfibrato, l'eritromocina, la claritromicina, il diltiazem, il verapamil, la fluoxetina, gli androgeni, alcuni sulfamidici, l'isoniazide, antimicotici azolici, il succo di pompelmo, l'alcool per consumi di breve periodo (35).

Escrezione: L'eliminazione di un farmaco dal nostro organismo può risultare alterata dalla presenza di un secondo farmaco che:

- interferisca con il trasporto tubulare attivo, per cationi o per anioni: molti farmaci hanno in comune lo stesso sistema di trasporto attivo attraverso il tubulo contorto prossimale, e quindi possono competere l'uno con l'altro per la secrezione (36). L'insorgenza e la scomparsa di questo effetto sono spesso rapide e dipendono dalla concentrazione raggiunta dal farmaco. Per gli acidi organici esiste un sistema utilizzato da molti farmaci quali il salicilato, il probenecid, i diuretici tiazidici, le penicilline, il dicumarolo.

Le basi organiche invece utilizzano un sistema di trasporto distinto, che interessa anche alcuni farmaci quali la cimetidina, la digossina, l'amiodarone, la chinidina (37).

- comprometta la filtrazione glomerulare: molti farmaci, inducendo una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, possono determinare la riduzione dell'escrezione di molti farmaci e loro metaboliti. Gli aminoglicosidi, ad esempio, riducendo la filtrazione glomerulare riducono, non solo la propria clearance renale, ma anche quella di altri farmaci, come la digossina. Inoltre, l'utilizzo di più farmaci che abbiano ciascuno la potenzialità di compromettere la funzionalità renale, la riduzione della clearance di questi subisce un effetto additivo; è il caso dell'uso concomitante di FANS e aminoglicosidi (38). Farmaci che alterino la distribuzione del flusso sanguigno all'interno dei reni, come FANS e ACE-inibitori, possono alterare l'escrezione renale di altri farmaci in misura sproporzionata rispetto al loro effetto sulla clearance della creatinina .
- alteri il pH urinario: la clearance renale delle basi organiche deboli aumenta se l'urina viene acidificata e diminuisce se viene alcalinizzata. Al contrario, la clearance degli acidi organici deboli viene aumentata nell'urina alcalina e ridotta in quella acida. Gli acidi e le basi forti invece sono pressoché ionizzati completamente nell'ambito dell'intervallo fisiologico del pH urinario, quindi non subiscono influenza dalle variazioni del pH stesso. Un esempio tipico è l'aumento della clearance renale del salicilato, in conseguenza alla somministrazione di dosi terapeutiche di antiacidi (come il Mg-idrossido o l'alluminio) che aumentano il pH urinario (39). I farmaci che sono in grado di modificare il pH urinario verso l'alcalinità sono soprattutto gli antiacidi assorbibili

(bicarbonato, citrato, e lattato di sodio) e alcuni diuretici (acetazolamide, tiazidi, triamterene, amiloride). I farmaci che rendono le urine più acide sono essenzialmente i sali di ammonio e i fosfati.

- interferisca con l'escrezione biliare e la circolazione enteroepatica: molti farmaci possono competere tra loro per il meccanismo di secrezione nella bile o per il meccanismo di coniugazione a gruppi polari, come la chinidina, l'amiodarone e il verapamil fanno nella riduzione della clearance biliare della digossina (40). Alcuni farmaci coniugati nel fegato vengono poi idrolizzati nel lume intestinale per poter quindi essere riassorbiti e entrare a far parte di quella che viene definita circolazione enteroepatica; utilizzando antibiotici ad ampio spettro, è possibile eliminare la flora batterica intestinale responsabile della produzione degli enzimi idrolitici e quindi interrompere tale meccanismo di riassorbimento; questo comporta la riduzione dell'efficacia terapeutica di alcuni farmaci, come accade per gli anticoncezionali orali (41). La colestiramina è un farmaco in grado di prevenire il riassorbimento di molti farmaci a cui si lega nel lume intestinale, come il walfarin, la digossina, l'amiodarone (42).

3.3 Interazioni farmacodinamiche

Le interazioni farmacodinamiche che implicano effetti additivi, sinergici o antagonisti di farmaci agenti sugli stessi recettori o sugli stessi fenomeni fisiologici, sono probabilmente la maggior parte delle interazioni clinicamente rilevanti. Le interazioni su base farmacodinamica possono avvenire: *in modo diretto o competitivo*, quando due o più farmaci o i loro metaboliti ancora attivi, agiscono sullo stesso recettore, *in modo indiretto non-competitivo*,

quando agiscono su recettori diversi ma correlati tra loro fisiologicamente, tanto da determinare una interferenza nell'effetto farmacologici.

Interazioni a livello recettoriale: un farmaco può possedere un'affinità per un recettore superiore a quella di un secondo farmaco somministrato simultaneamente. Se il primo farmaco ha un'attività intrinseca scarsa o nulla, le azioni del secondo farmaco sono antagonizzate. Questo meccanismo può essere sfruttato a fini terapeutici, come nell'antagonismo recettoriale tra il naloxone e gli oppiacei, oppure essere causa di gravi conseguenze cliniche, come nella determinazione di bradicardia e difetti di conduzione atrioventricolare quando si associno calcio-antagonisti a beta-bloccanti o alla digossina (3) o nello scatenamento di una ipertensione di grado elevato, quando ad un paziente in terapia con beta-bloccanti si somministri adrenalina (43).

Alcuni farmaci possono modificare gli effetti di un altro farmaco modificando la sensibilità dei recettori o agendo su un altro recettore, con conseguenti effetti sinergici o antagonisti, all'interno della cellula o in un altro sito a valle. Questo meccanismo è particolarmente rilevante per i farmaci che agiscono a livello del SNC, si veda il potenziamento dell'effetto sedativo delle benzodiazepine da parte degli oppiacei, degli antistaminici e di alcuni antidepressivi (44).

Interazioni tra farmaci agenti sullo stesso sistema fisiologico: farmaci diversi che influenzino lo stesso sistema fisiologico, possono determinare risposte cliniche ridotte o esagerate. Esempi classici sono le associazioni di farmaci comunemente utilizzati nella terapia dell'ipertensione (ca-antagonisti, ACE-inibitori, diuretici) con gli IMAO, gli anestetici, alcuni antidepressivi, che può determinare un'eccessiva riduzione dei livelli pressori (45).

Interazioni dovute a variazioni del bilancio idrico e elettrolitico: le variazioni dell'equilibrio elettrolitico possono alterare gli effetti di molti farmaci, ed in particolare quelli ad azione sul miocardio, sulla trasmissione neuromuscolare e sul rene. L'azione dei glicosidi digitalici è potenziata dall'ipokaliemia indotta dai diuretici (46) così come la capacità proaritmica di amiodarone e chinidina (47). I FANS, in virtù dell'inibizione della sintesi delle prostaglandine renali, possono causare ritenzione di liquidi, iperkaliemia, compromissione della funzionalità renale e quindi ridurre l'efficacia ipotensivante di altri farmaci, come gli ACE-inibitori, eventualmente somministrati simultaneamente (48).

4. PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Per poter ridurre l'incidenza delle DDI, riteniamo che un passo fondamentale sia quello di identificare il maggior numero possibile di fattori di rischio predisponenti alle interazioni stesse.

Età estreme: gli anziani e i bambini sono soggetti con un'elevata probabilità di incorrere in problemi farmaco-correlati. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che gli anziani (soggetti con età > 65 anni) hanno un rischio di sviluppare patologie iatrogene quasi doppio rispetto ai più giovani. Diversi studi sui soggetti a rischio di reazioni avverse ai farmaci mostrano come le DDI aumentino con l'età. Gli anziani infatti si recano più frequentemente dal medico, hanno più spesso patologie croniche e soprattutto utilizzano un numero elevato di farmaci. Proprio l'assunzione di un numero elevato di farmaci sembra essere la causa principale di questa maggior incidenza di eventi, infatti, valutando come variabili indipendenti, l'età, il numero di farmaci, la diagnosi, sembra proprio il numero di prescrizioni l'elemento più importante per predire il numero di interazioni farmacologiche (12). A questo si aggiunge il fatto che anche la farmacocinetica, nell'anziano, è spesso alterata, e le principali cause sono elencate nella tabella seguente.

ALTERAZIONI FARMACOCINETICHE NELL'ANZIANO (49,50)

ASSORBIMENTO	Assorbimento orale non alterato significativamente
DISTRIBUZIONE	Acqua totale diminuita Percentuale di tessuto adiposo aumentata Percentuale tessuto muscolare ridotta Albumina sierica diminuita
ESCREZIONE RENALE	Flusso ematico renale diminuito VFG diminuita Secrezione tubulare diminuita Massa parenchimale renale diminuita
METABOLISMO EPATICO	Massa epatica diminuita Flusso ematico al fegato diminuito Attività enzimatica per unità di peso del tessuto epatico invariata. First pass effect diminuito

Nel bambino, invece, si deve tenere in considerazione il fatto che l'organismo ed i diversi sistemi metabolici non sono completamente maturi e quindi la risposta ad una terapia farmacologica può essere diversa da quella nota e attesa nell'adulto.

In particolare per quanto concerne la farmacocinetica può essere utile tenere presente che:

- L'assorbimento percutaneo risulta essere maggiore nel bambino.

-Essendo maggiore nei bambini rispetto agli adulti la percentuale di acqua corporea, si ha un maggior volume di distribuzione dei farmaci idrofili, per esempio la teofillina (quindi a parità di dose di farmaco somministrata, la concentrazione plasmatica di farmaco è più bassa).

- La quantità di albumina circolante è inferiore, determinando un aumento della frazione libera di farmaco (per esempio la fenitoina).

- A livello del metabolismo si ha una diversa attività dei vari sistemi enzimatici, in particolare risultano meno attive l'ossidazione e la glucuronazione (fenobarbital), mentre risultano più attive vie alternative quali la metilazione (teofillina).

- A livello di escrezione le funzioni renali risultano ridotte, specie nei bambini piccoli, per cui risulteranno diminuite sia la filtrazione glomerulare (aminoglicosidi) che la secrezione tubulare (penicilline).

Sesso: Il genere femminile è più soggetto all'esperienza di eventi farmacologici avversi. E' possibile che gli ormoni sessuali siano un fattore importante nella determinazione di eventi avversi ai farmaci, tanto che è stato dimostrato che la farmacocinetica di alcune sostanze può mutare in base alla fase del ciclo mestruale (51). Tuttavia per quanto riguarda specificamente le interazioni, nei vari studi effettuati sembra non esserci una sostanziale differenza attribuibile al sesso (52).

Numero di farmaci: Esiste una strettissima correlazione tra il numero di farmaci assunti e il rischio di interazioni. Il numero di potenziali interazioni non mostra, però, una correlazione lineare con il numero di farmaci prescritti, bensì una correlazione in termini esponenziali (12).

Oggi sappiamo che quando si assumono 2 farmaci contemporaneamente, il rischio potenziale di una loro interazione è del 6%, ma il rischio aumenta al 50% con 5 farmaci e tocca il 100% con 8 o più farmaci (53). L'importanza del numero di farmaci prescritti è stato rilevato anche da uno studio condotto in Israele in cui si evidenzia come, l'istituzione di un complesso sistema computerizzato di rilevazione delle interazioni farmacologiche, fornito ai medici di base e alle farmacie, fosse in grado di ridurre del 20% il rischio di esposizione a severe interazioni tra farmaci solo per le prescrizioni che comprendessero un numero di farmaci da 3 a 7; per le prescrizioni con 8 o più farmaci il rischio di severe interazioni farmacologiche restò praticamente invariato (54).

Dosaggio: in generale le interazioni si verificano più frequentemente o assumono un maggior rilievo clinico quando si utilizzano i dosaggi più elevati di un farmaco.

Durata della terapia: non è frequente che una interazione si manifesti immediatamente dopo la cosomministrazione di due o più farmaci. In genere è necessario però che i farmaci interferenti vengano somministrati per un certo periodo di tempo, che può variare da ore a giorni o settimane, specialmente quando il meccanismo dell'interazione è indiretto o quando occorre un accumulo perché i farmaci possano esplicare la loro azione.

Variabilità individuale: Non tutte le interazioni sono clinicamente significative in tutte le persone, infatti la capacità degli individui di metabolizzare certi farmaci varia, come detto, su base genetica. Gli esseri umani possono essere suddivisi in *metabolizzatori lenti* e *metabolizzatori rapidi* a seconda dell'attività degli enzimi microsomiali o acetilatori (32); per questo, la concentrazione elevata

di un farmaco in un individuo acetilatore lento può ridurre il metabolismo di altri farmaci che necessitano della biotrasformazione da parte dello stesso enzima acetilatore.

Patologie concomitanti: molte volte l'insufficienza di un organo nell'esplicare appieno la propria funzione, può determinare un'alterazione della farmacocinetica dei farmaci somministrati. Questo appare molto evidente se pensiamo alle alterazioni del metabolismo e della detossificazione che può avere un portatore di un'epatopatia cronica. Nella cirrosi epatica, ad esempio, l'emivita del diazepam è molto prolungata e, il rischio di effetti sedativi additivi qualora siano somministrati contemporaneamente altri farmaci che deprimono il SNC, è elevato. Analoghi problemi possono interessare un soggetto con un'insufficienza renale tale da alterare in modo importante la capacità di espellere gli xenobiotici, mentre le affezioni cardiache possono limitare il flusso ematico al fegato e alterare la cinetica di farmaci come la teofillina, la ciclosporina, il warfarin.

1. CATEGORIE DI PAZIENTI MAGGIORMENTE A RISCHIO DI INTERAZIONI TRA FARMACI

- Pazienti (anziani) che ricevono molti farmaci
- Pazienti con malattie acute gravi (per es. insufficienza ventricolare sinistra, gravi anemie, attacco acuto d'asma)
- Pazienti con malattie "instabili" (per es. epilessia, diabete mellito, aritmie cardiache, demenza)
- Pazienti dipendenti dalle terapie farmacologiche (per es. in terapia per trapianti d'organo, malattie autoimmuni, morbo di Addison)
- Pazienti con insufficienza renale o epatica grave (per es. cirrosi epatica, insufficienza cardiaca congestizia, uremia)
- Pazienti che hanno più di un medico che prescrive farmaci
- Pazienti che si auto - prescrivono prodotti da banco

Numero dei prescrittori: spesso capita che ai pazienti vengono prescritti farmaci da più medici contemporaneamente, per lo più specialisti, che purtroppo il più delle volte si limitano ad intervenire sul problema specifico per cui vengono interpellati, trascurando eventuali patologie concomitanti e le relative terapie già in atto. Ciò è stato recentemente confermato da Tamblyn et al. (55) che hanno dimostrato, in uno studio che ha coinvolto oltre 50.000 anziani, che maggiore è il numero di medici che prescrivono farmaci per uno stesso paziente, maggiore è il rischio di andare incontro ad interazioni. Durante l'anno di studio i pazienti con 4 diversi medici prescrittori avevano un rischio 3 volte superiore di essere esposti a potenziali interazioni tra farmaci rispetto a coloro che avevano un unico medico come prescrittore.

Compliance: La maggior parte dei pazienti, soprattutto quelli anziani, assume i farmaci in modo scorretto, non attenendosi alle indicazioni o alla posologia indicategli. Uno studio ha dimostrato che solo il 22% delle prescrizioni sono seguite correttamente, che il 31% sono seriamente alterate e che, tra i pazienti ambulatoriali, tra il 25% e il 50% vi è una totale noncompliance (56).

Prodotti da banco (OTC, over-the-counter) : l'assunzione di farmaci che non abbisognano di prescrizione medica da parte del paziente può determinare serie interazioni con i farmaci correttamente prescritti dal medico. I pazienti anziani utilizzano tali tipologie di farmaco sette volte più frequentemente che la popolazione adulta in generale (57) e più frequentemente si tratta di FANS, antiacidi, vitamine, prodotti di medicine alternative e ipnoinducenti (58).

Luogo di somministrazione dei farmaci: in genere il numero di interazioni potenziali aumenta durante l'ospedalizzazione e alla dimissione, in quanto

aumenta il numero di farmaci somministrati. Questo però, essendo accompagnato da un più attento monitoraggio dei parametri biologici, da una valutazione quotidiana della posologia da parte dei sanitari e da una miglior compliance del paziente, fa sì che in realtà le reazioni avverse ai farmaci clinicamente significative siano minori. Alcuni reparti ospedalieri sono però più a rischio di altri per le interazioni farmacologiche:

- I reparti di lunga degenza e le case di riposo sono i luoghi a maggior prevalenza di interazioni , soprattutto per il fatto che i pazienti hanno una alta complessità clinica, sono molto anziani e assumono molti farmaci (59).
- I reparti di pronto soccorso sono a rischio per le interazioni farmacologiche e, più in generale, per errori nella terapia farmacologica praticata in urgenza.

SCOPO DELLA TESI

Con questo studio, ci siamo prefissati di definire le popolazioni a maggior rischio di interazioni farmacologiche, con particolare attenzione nell'identificazione dei fattori comuni di rischio che possano averne determinato la comparsa e aver portato al successivo ricorso alla struttura ospedaliera. Vista l'esiguità di informazioni reperite, dalla letteratura, in merito ai soggetti cardiopatici, a nostro avviso categoria molto esposta a possibili reazioni avverse ai farmaci, soprattutto per le caratteristiche dei farmaci assunti, l'elevato numero e l'alterazione dei meccanismi metabolici ed omeostatici di base in questi malati, ci siamo proposti di confrontare l'incidenza delle potenziali interazioni nella terapia domiciliare, di soggetti di ambito internistico e cardiologico, che abbiano portato al ricovero. Al fine di identificare con maggior certezza possibile le interazioni causa di ammissione in ospedale, è stata posta molta cura nel rilevare i sintomi d'ingresso dei malati, compresi parametri come la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, l'emocromo e il profilo biochimico pervenuti in urgenza al momento del ricovero.

Tra i nostri obiettivi vi era anche:

- Verificare l'influenza dell'età come fattore di rischio per le interazioni farmacologiche.
- Stabilire se vi fosse una uniformità negli altri fattori di rischio per interazioni farmacologiche nelle due popolazioni prese in esame.
- Valutare quali fossero i farmaci maggiormente responsabili di reazioni avverse e quali le combinazioni più frequentemente causa di interazione.

- Che tipo di rilevanza clinica avessero assunto le ADR, identificate con certezza, causate da interazioni farmacologiche.

MATERIALI E METODI

Sono stati valutati i soggetti ricoverati consecutivamente in un periodo di tempo di circa sei mesi, tra settembre 2003 e febbraio 2004, presso un'Unità di Medicina Interna e un'Unità di Cardiologia del Veneto.

I pazienti accedevano al reparto sia in regime d'urgenza che di ricovero ordinario.

Rientravano nel nostro studio tutti quei soggetti di cui:

- fosse possibile ottenere una valutazione clinica accurata della sintomatologia d'ingresso
- fosse possibile effettuare un'anamnesi farmacologica della terapia domiciliare, se presente, con specifica attenzione alla posologia, alla durata e ad eventuali modificazioni intercorse nel breve periodo di tempo

Nel reparto di Cardiologia, sono stati esclusi invece, i pazienti che venivano ospedalizzati come ricoveri programmati, per eseguire coronarografie di controllo, studi elettrofisiologici o impianti di pace-maker, qualora non fossero accompagnati da sintomatologia, ma solo da un obbligo preventivo nei confronti della loro condizione patologica di base.

Per ciascun soggetto rientrante nello studio, è stata compilata un'apposita scheda di raccolta dati. La scheda è composta da due sezioni:

- la prima contiene i dati anagrafici (età, sesso, scolarità, professione etc.), le notizie anamnestiche (relative alla familiarità e alle patologie maggiormente rilevanti del paziente), la sintomatologia causa d'ingresso (con eventuali note domiciliari come variazioni recenti della terapia domiciliare, cambiamenti di medico etc.), note rilevanti sul ricovero.

- la seconda sezione è dedicata all'anamnesi farmacologica e raccoglie informazioni riguardanti la terapia domiciliare assunta nell'ultimo mese, con particolare attenzione alla posologia. Tali informazioni sono state raccolte, quando possibile, direttamente dal paziente, in altri casi grazie alla collaborazione dei familiari o da documentazione pregressa.

Per l'identificazione delle potenziali interazioni tra farmaci e della loro rilevanza clinica, è stato successivamente utilizzato il database computerizzato, fornitoci dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, "Interazioni tra farmaci: una valutazione della loro rilevanza clinica", e il DRUG-REAX in "Micromedex HealthCare Series®" di Thomson (archivio disponibile presso il Centro di Ateneo per le Biblioteche dell'Università di Padova)(60).

Per ogni scheda inserita, il database verificava tutte le varie combinazioni di farmaci e, per ogni potenziale DDI trovata, indicava:

- la rilevanza clinica attribuibile, codificata in **a**, **b**, **c** (rispettivamente: probabilmente non rilevante, potenzialmente rilevante ma aggiustabile con modifiche della dose, severa e non aggiustabile) secondo il metodo di Juan Merlo e coll. (5).
- i possibili effetti riscontrabili sul paziente
- il meccanismo farmacocinetico o farmacodinamico responsabile (dove conosciuto)
- un suggerimento sul comportamento clinico da adottare in forma preventiva

Per meglio comprendere quali popolazioni fossero maggiormente a rischio di reazioni avverse ai farmaci, è stata indicata per ciascun malato la **Tipologia**, ovvero l'appartenenza del soggetto ad un ambito internistico o cardiologico, questo valutando la sintomatologia d'ingresso del paziente e le sue patologie di

base. Per verificare, inoltre, proprio quanto le patologie sottostanti del soggetto potessero influire negativamente sulla comparsa di DDI, è stato attribuito a ciascuno un **Indice di complessità**, ricavato dal semplice numero di patologie raccolte nei dati anamnestici.

Al fine di garantire la comprensione delle condizioni di rischio in cui si verificano le interazioni farmacologiche, sono state assegnate altre particolari codifiche: l'**Emergenza** al momento dell'ospedalizzazione, a seconda che il paziente necessitasse o meno di cure tempestive, e l'**Evitabilità**, ovvero quanto la reazione avversa potesse essere elusa con semplici modificazioni terapeutiche, quali la sostituzione di uno o più farmaci con altri della stessa categoria, o di altre categorie, ma con effetti clinici sovrapponibili, o con modificazioni di dose.

Sono stati giudicati "**ADR**": gli eventi sanitari seri (che avevano portato al ricovero), non spiegati da patologie concomitanti, con relazione certa, probabile o possibile verso le interazioni, dopo la co-somministrazione di 2 o più farmaci, assunti a dosaggi e per un periodo di tempo sufficienti a manifestare effetti clinici.

Analisi statistica

I dati raccolti sono stati analizzati con la statistica del Chi-Square per quanto riguarda le differenze fra proporzioni e con il test di Student e l'analisi della varianza a una via per le differenze fra medie.

È stato utilizzato il programma per elaboratore "STATISTICA (data analysis software system)" version 6 di StatSoft, Inc. (www.statsoft.com).

RISULTATI

Nel nostro studio è stato considerato un numero complessivo di 371 soggetti, dei quali 195 con una patologia prevalentemente internistica (tipologia internistica) e 176 cardiologica (tipologia cardiologica).

Come si può vedere dalla tab.n°1, i maschi rappresentavano il 52,5% del campione totale. L'età media era di 70.7 ± 14.4 anni, con un range di 16-99 anni, e l'indice di complessità di 3.7 ± 1.9 , con un range di 0-10. La tab.n.2 mostra come il maggior numero dei soggetti studiati, 212 di 371, presentassero una concomitanza di 2, 3 e 4 patologie, solo 10 pazienti avevano un indice di complessità, all'ingresso, pari a zero, mentre 36 erano portatori di una sola patologia di base. Questo è verosimilmente correlato al fatto che l'età media del campione si presenta decisamente elevata, e la concomitanza di più patologie associate è naturalmente molto più frequente negli anziani.

Dall'analisi della terapia domiciliare è emerso che il numero di farmaci assunti, nel corso dell'ultimo mese, era in media di 5.1 ± 2.9 per soggetto, con un range di 0-13. Questo dato emerge con chiarezza osservando il grafico ad istogrammi n.3, dove si vede come almeno 227 dei nostri pazienti assumesse, quotidianamente, un numero variabile tra i 2 e i 6 farmaci, un singolo farmaco era preso da 23 soggetti, mentre solo 10 non assumevano nessuna terapia.

Il numero di combinazioni possibili tra i diversi farmaci era di 15.3, con un range di 0-78. Le interazioni potenziali evidenziate sono state complessivamente 853, delle quali 2.3 ± 2.7 interazioni per paziente, con un range di 0-16. 130 soggetti (35.3%), non sono incorsi in nessuna potenziale interazione, 67 (18%) in almeno una, 2-3 interazioni sono state riscontrate in 75 soggetti (20.2%), mentre

più di 3 in 98 persone (26.4%) (vedi tab.n.4). Inserendo nell'analisi il fattore età, possiamo osservare dalla rappresentazione grafica n.5, come il numero di interazioni potenziali sia strettamente correlato all'età e aumenti progressivamente per età superiori ai 60 anni, passando da 1 a 2.3-3 DDI.

Tra le due popolazioni prese in esame: tipologia internistica e cardiologica, sono emerse delle rilevanti diversità. In primo luogo si può vedere come l'età dei cardiopatici risulti più elevata ($p < 0.01$): 74.5 ± 12.1 anni, contro i 67.3 ± 15.8 dei soggetti a prevalente patologia internistica.

In ambito cardiologico vi è, inoltre, una maggiore presenza di patologie concomitanti per soggetto come mostra l'indice di complessità ($p < 0.01$): 4.2 ± 1.9 per i cardiopatici, contro il 3.2 ± 1.9 degli internistici (vedi immagine n.6). Questo più alto indice di complessità nei pazienti cardiologici si mantiene tale anche analizzando le due tipologie suddivise in classi decennali d'età (immagine n.7), con una probabilità significativa ($p < 0.001$). Anche le combinazioni di farmaci assunti aumenta significativamente in ambito cardiovascolare, 17 possibili combinazioni rispetto alle 13.7 dei pazienti internistici.

Il numero di farmaci assunto a domicilio vede un incremento del 20% nelle terapie dei pazienti di ambito cardiologico rispetto agli internistici, mediamente 5.6 ± 2.7 contro 4.7 ± 3.0 ($p < 0.01$). Come è possibile notare nel grafico n.8, una considerevole parte dei soggetti della tipologia internistica assume tra i 2 e i 6 farmaci, nella tipologia cardiologica invece il picco delle assunzioni si sposta verso destra e la quantità più frequente di farmaci assunti diventa tra 5 e 7. L'immagine n.9, va ad aggiungere al numero di farmaci assunti per tipologia di pazienti anche la variabile età, possiamo così notare come, per età inferiori ai 60 anni, il numero di farmaci domiciliari assunti, sia in media 4 per entrambe le tipologie di soggetti, mentre il divario aumenta per classi d'età più avanzate. Da sottolineare soprattutto come, in ambito cardiologico, i soggetti con più di 60

anni tendano ad assumere in media lo stesso numero di farmaci, circa 6, a differenza dell'ambito internistico dove il numero di farmaci aumenta da 4.7 a 5.7 fino agli 80 anni, per poi avere la tendenza a ridiminuire.

La diversità maggiore si è riscontrata andando ad analizzare il numero di interazioni potenziali totali e per soggetto: delle 853 DDI complessive, 312 hanno riguardato soggetti a prevalente patologia internistica e 541 cardiologica, con un numero di interazioni per paziente che passava, in media, da 1.6 ± 2.4 a 3.1 ± 2.9 , ovvero con un aumento del 93% ($p < 0.01$). Il numero di potenziali interazioni era pari a 0 in 95 soggetti internistici su 195 (48.7%), pari a 1 in 37 (18.9%), tra 2 e 3 in 30 pazienti (15.4%) e maggiore di 3 in altri 33 (16.9%). Dal grafico n.10 è interessante notare come nei pazienti cardiologici vi sia un numero molto più basso di soggetti privi di potenziali interazioni 36 su 176 (20%), 1 interazione era associata a 30 pazienti (17%), 2-3 a 45 (22.5%), mentre più di 3 interazioni potenziali rincorrevano in 65 persone (36.9%). Nell'immagine grafica n.11 dove le due tipologie sono state suddivise per classi d'età, possiamo riconfermare che il più alto numero di interazioni potenziali dei cardiopatici si mantiene tale in qualunque fascia d'età considerata.

Ad ogni interazione farmacologica potenziale è stata attribuita una rilevanza clinica, su 853 DDI potenziali, 301 avevano una rilevanza di tipo "a" (35.2%), 497 di tipo "b" (58.2%), 56 di tipo "c" (6.6%). Analizzando questi dati all'interno della due tipologie campione non sono però risultate delle differenze significative nella distribuzione della rilevanza clinica.

Le reazioni avverse ai farmaci emerse dal nostro studio, la cui eziologia è stata da noi correlata a interazioni farmacologiche, sono state 66, distribuite in modo omogeneo tra i soggetti delle due tipologie considerate (30 in ambito internistico, 36 in quello cardiologico).

E' importante notare però come le due popolazioni si differenzino in modo rilevante se, tra tutte le ADR, andiamo a considerare solo quelle definite come probabili o certe. In questo caso le reazioni avverse che hanno coinvolto l'ambito cardiologico sono state quasi il doppio di quelle di ambito internistico, 21 (11.9%) contro 12 (6.1%) rispettivamente ($p < 0.02$). Se noi andiamo, inoltre, a verificare il tipo di evento clinico che si è riscontrato, i farmaci cardiovascolari sono alla base della maggior parte delle manifestazioni più frequentemente incontrate e di maggior impatto per il sistema sanitario, visto che sono state causa di ospedalizzazione (tab.17).

- Di 11 casi di sanguinamento almeno 5 sono stati correlati a combinazioni di warfarin con FANS, con amiodarone, con fluoxetina, o di calcio-antagonisti con FANS.
- 9 soggetti hanno manifestato segni di intossicazione digitalica da associazione di digossina con diuretici (tiazidici, dell'ansa, risparmiatori di potassio), con β -bloccanti, con amiodarone e con calcio-antagonisti.
- Sono stati riscontrati 9 casi di crisi ipertensiva e scompenso cardiaco dovuti all'uso combinato di ACE-inibitori con FANS, diuretici con FANS o furosemide con fenitoina. I FANS erano stati assunti autonomamente e ad alte dosi dai soggetti per scopo antalgico.
- Sintomi come vertigine, sincope e ipotensione si sono manifestati in 8 casi di terapia associata di ACE-inibitori con diuretici (dell'ansa e tiazidici) e dall'uso di β -bloccanti con calcio-antagonisti o α -bloccanti.
- Alterazioni del metabolismo glucidico per combinazione di insulina con β -bloccanti sono incorsi in almeno 4 soggetti.
- Sempre potenzialmente correlati a farmaci di tipo cardiovascolare, sono stati i 2 casi di bradicardia e blocco atrio-ventricolare di pazienti che assumevano

β -bloccanti con digossina, mentre 1 caso di arresto cardiaco è stato riscontrato in un soggetto in terapia con amiodarone e carvedilolo.

- Due esempi, per finire, di ADR meno frequenti, ma non per questo di minor importanza clinica, sono stati i due casi di spasmo coronario correlato all'uso di enalapril con allopurinolo e un singolo caso di miopatia e dolori muscolari da associazione di simvastatina con diltiazem.

Abbiamo analizzato le combinazioni di farmaci che più frequentemente sono state implicate nella comparsa di interazioni potenziali, suddividendole anche in base alle tipologie di soggetti prese in esame, il risultato emerso è visibile nelle tab.n.21-24: in ambito cardiologico l'associazione degli ace-inibitori con i diuretici è in assoluto la più frequente (la furosemide è il principio attivo maggiormente coinvolto), sono poi spesso causa di DDI, gli ace-inibitori con gli antiaggreganti e con i fans, i diuretici con gli inotropi positivi (digossina) e con i fans, i calcio-antagonisti con gli anticoagulanti (warfarin), i beta-bloccanti con la digitale e con i calcio-antagonisti. L'acido acetilsalicilico è coinvolto in un ampio numero di interazioni, ma essendo il più delle volte somministrato a bassi dosaggi, è a minor rischio di ADR rilevanti. Gli anticoagulanti interagiscono in particolare anche con gli antiaritmici (amiodarone).

In ambito internistico non si sono riscontrate differenze sostanziali, i farmaci cardiovascolari sono risultati essere, anche in questo caso, i più frequenti a dare interazioni, con l'eccezione di un considerevole aumento delle somministrazioni combinate di benzodiazepine con antidepressivi.

La tabella n.12 mette in correlazione il numero di farmaci assunti con il numero di interazioni potenziali, evidenziando che il numero di farmaci necessari per poter causare almeno una interazione è 3. Questo dato rimane invariato anche se

analizziamo le due tipologie di soggetti (tab.n.13), ma ci sembra importante sottolineare come l'inclinazione della retta cambi notevolmente nella tipologia cardiologica rispetto all'internistica, stando a significare come, il rischio di interazioni potenziali nella tipologia cardiologica è più alto anche a parità di numero di farmaci assunti.

Vista l'età media notevolmente elevata del nostro campione, età di competenza praticamente geriatrica, abbiamo voluto analizzare quanto questa componente possa influenzare i risultati del nostro studio. Abbiamo così suddiviso il totale dei soggetti presi in esame in due classi d'età: ≤ 70 e > 70 anni, i due gruppi comprendevano 163 e 208 pazienti rispettivamente (vedi tab.n.19).

I soggetti di sesso maschile risultavano essere percentualmente in numero minore sopra i 70 anni, 44.2% contro il 62% di quelli con età inferiore ($p < 0.01$), a questo proposito possiamo solo ipotizzare che il divario possa essere causato da un più alto indice di mortalità dei maschi nella seconda classe d'età considerata.

L'indice di complessità, ovvero il numero di patologie di base concomitanti per soggetto, aumenta notevolmente con l'età, passando da una media di 3.1 ± 1.9 per età ≤ 70 anni, a 4.2 ± 1.9 se si superano i 70 ($p < 0.01$) e l'immagine n.14 offre una rappresentazione ben evidente di ciò.

Già in letteratura era emerso come il numero di farmaci assunti per soggetto fosse strettamente correlato all'età. Dall'analisi dei nostri dati possiamo confermare che, nella terapia domiciliare, i soggetti con ≤ 70 anni assumono in media 4.6 ± 3.0 farmaci regolarmente, mentre aumentano a 5.5 ± 2.7 sopra i 70 anni ($p < 0.01$) (vedi immagine n.15).

Non solo l'aumento del numero di farmaci assunti ma anche la complessità clinica e fisiopatologia presente in tutti i soggetti anziani, sono coinvolti nel maggior numero di interazioni potenziali evidenziate per età > 70 anni. Dalla

nostra analisi, infatti, è risultato che il numero medio di DDI potenziali per soggetto passa da 1.6 ± 2.5 a 2.8 ± 2.8 , rispettivamente, nelle due classi, ($p < 0.01$) (immag.n.16).

E' interessante soprattutto osservare, però, come il numero di soggetti con interazioni rilevate cambi sostanzialmente in relazione all'età (tab.19). Sotto i 70 anni non sono incorsi in potenziali interazioni 78 soggetti (47.8%), ne sono invece stati esposti: a 1, 29 (17.8%), a 2-3 interazioni 28 (17.1%), a più di 3, 28 (17.2%). Il numero di interazioni potenziali per soggetto praticamente si inverte per età >70 anni: in una minor quantità di pazienti non si è rilevata nessuna interazione, mentre 47 (22.7%) ne hanno avuto 2-3 e, addirittura, 70 (33.7%) hanno superato le 3 interazioni, con una probabilità altamente significativa ($p < 0.001$).

DISCUSSIONE

Il problema delle reazioni avverse ai farmaci è, negli ultimi anni, fonte di un crescente interesse a livello internazionale. Questa particolare attenzione nasce dal fatto che, proprio le ADR, e in particolare le interazioni che si sviluppano tra i farmaci assunti, sembrano essere causa di una percentuale non trascurabile di ospedalizzazioni. A fronte di ciò, emerge non solo un problema legato alla salute pubblica, ma anche il riscontro di una spesa sempre più ingente per l'intero sistema sanitario nazionale. Il fatto che, molte delle interazioni tra farmaci, siano però prevedibili le può rendere evitabili, se chi prescrive è a conoscenza della farmacologia clinica dei farmaci coinvolti.

Gli studi epidemiologici, fin qui condotti, hanno evidenziato una decisa mancanza di uniformità nei risultati ottenuti, probabilmente dovuta alle molteplici differenze nel disegno degli studi e dei metodi impiegati.

Le ADR e la conseguente ospedalizzazione, avvengono con maggior frequenza aumentando il numero di farmaci somministrati. Questo in particolare è un problema che coinvolge i soggetti più anziani che assumono, anche se spesso impropriamente, un maggior numero di farmaci.

Anche se, in letteratura, sono state descritte più di 2000 potenziali interazioni tra farmaci, il numero di quelle clinicamente rilevanti è piuttosto basso. Generalmente sono coinvolti farmaci con basso indice terapeutico (rapporto tra la dose di farmaco richiesta per produrre un effetto tossico e quella che ne produce uno efficace). Tra questi farmaci troviamo gli anticoagulanti orali, alcuni antidiabetici, in particolare le sulfaniluree, alcuni anticonvulsivanti, gli antidepressivi triciclici, i farmaci antiaritmici, compresa la digossina, i FANS, molti farmaci antineoplastici, agenti immunosoppressori e la teofillina.

Anche se le interazioni tra farmaci possono dipendere da molti meccanismi, probabilmente quelle più importanti dal punto di vista clinico sono dovute ad alterazioni nel metabolismo dei farmaci interagenti. Molti farmaci sono metabolizzati nel fegato dal citocromo P450. E' stato accertato che questo non è un sistema omogeneo, ma composto da una varietà di enzimi, appartenenti a diverse famiglie genetiche, sottofamiglie e isoforme, a seconda della loro sequenza aminoacidica. La sottofamiglia CYP3A e l'isoforma CYP3A4 in particolare, è stata evidenziata come una delle più importanti in termini di interazioni tra farmaci. I farmaci che più sono rappresentati all'interno delle interazioni sono sicuramente gli inibitori del metabolismo, come: allopurinolo, amiodarone, cimetidina, alcuni macrolidi, antimicotici, anti-HIV, SSRIs. Meno numerosi e meno coinvolti i farmaci induttori (barbiturici, carbamazetina, fenitoina, etanolo), in questo contesto merita una particolare menzione l'Erba di S.Giovanni (Iperico), il suo estratto contiene sostanze farmacologicamente attive, alcune delle quali efficaci nel trattamento di forme lievi-moderate di depressione. Svitati suoi costituenti possono però indurre importanti alterazioni farmacocinetiche e conseguenti interazioni clinicamente rilevanti con altri farmaci.

Possiamo affermare che tre sono gli elementi che giocano un ruolo predominante nella probabilità che si verifichi una interazione tra farmaci:

- 1. Il numero di farmaci assunti:** quando possibile si dovrebbe scegliere, a parità di efficacia, il farmaco con il miglior indice terapeutico. Si dovrebbero evitare, se esistono alternative ugualmente efficaci, combinazioni di farmaci con marcato effetto di potenziamento della tossicità. Una anamnesi farmacologica completa è inoltre essenziale, poiché discrepanze tra ciò che prende il paziente effettivamente e ciò che

il medico pensa che il paziente prenda sono comuni, in particolare quando sono coinvolti OTC o rimedi erboristici.

2. **Il tipo di paziente:** di solito sono coinvolti soggetti anziani, debilitati, spesso con terapie in atto da anni, non più revisionate e con scarsi benefici clinici, con la concomitanza di più patologie che li costringono all'assunzione di terapie complesse.
3. **La situazione clinica:** il rischio di interazioni è direttamente correlato al numero di medici prescrittori. Sarebbe auspicabile che a coordinare la terapia fosse un solo unico medico (medico di base). Anche sistemi di farmaco-vigilanza computerizzati potrebbero essere un utile mezzo per identificare possibili interazioni soprattutto per le farmacie e i medici di medicina generale.

Questa tesi ci ha dato la possibilità di studiare due particolari popolazioni a rischio di interazioni farmacologiche come i soggetti di ambito internistico e cardiologico, con il proposito di quantificare e confrontare l'incidenza delle potenziali interazioni tra queste due tipologie di soggetti, di stabilire se vi fosse una diversità nei fattori di rischio per DDI, e di valutare quali fossero le interazioni farmacologiche maggiormente responsabili delle reazioni avverse documentate, abbiamo potuto osservare che:

- L'età dei cardiopatici risulta più elevata rispetto ai soggetti a prevalente patologia internistica.
- Vi è una maggiore presenza di patologie concomitanti per soggetto nella tipologia cardiologica, rispetto a quella internistica. Questo più alto indice di complessità nei pazienti cardiologici si mantiene tale anche analizzando le due popolazioni suddividendole in classi decennali d'età.

- Il numero di farmaci assunto a domicilio vede un incremento del 20% nelle terapie dei cardiopatici.
- Le combinazioni di farmaci assunti aumenta significativamente in ambito cardiovascolare, 17 combinazioni rispetto alle 13.7 dei pazienti internistici.
- E' stato evidenziato come esista un valore soglia del numero di farmaci, pari a 3, il cui superamento si associa al rischio di avere almeno 1 interazione farmacologica, in entrambe le tipologie considerate.

Vista la documentata correlazione tra il numero di farmaci consumati e l'incidenza di potenziali interazioni, possiamo affermare che nei cardiopatici il rischio di sviluppare DDI è più alto, per qualsiasi fascia d'età considerata, in particolare, il numero di soggetti che non è incorso in interazioni è minore rispetto agli internistici, mentre molti più pazienti ne hanno incontrate più di 3.

Vista l'età media notevolmente elevata del nostro campione, abbiamo voluto analizzare quanto questa componente potesse influenzare i risultati del nostro studio. Dalle elaborazioni ottenute, possiamo affermare che: i soggetti anziani, con età >70 anni, hanno un indice di complessità più elevato; assumono regolarmente un maggior numero di farmaci e hanno una incidenza di interazioni farmacologiche molto più rilevante, sia per le fisiologiche modificazioni dei sistemi metabolici, sia per la contemporanea presenza di diverse patologie a carattere cronico, ma soprattutto per l'elevato numero di farmaci assunti, che aumentano il rischio di interazioni in modo esponenziale.

Le ADR causate da interazioni farmacologiche, sono state 66, distribuite in modo omogeneo tra i soggetti delle due tipologie considerate (30 in ambito internistico, 36 in quello cardiologico). Considerando solo quelle definite come

probabili o certe, le reazioni avverse ad aver coinvolto l'ambito cardiologico, però, sono state quasi il doppio di quelle di ambito internistico.

I farmaci cardiovascolari sono risultati quindi essere alla base della maggior parte degli eventi clinici da DDI più frequentemente incontrati e di maggior impatto per il sistema sanitario. In particolare sono state identificate alcune combinazioni di farmaci, di sicuro rischio, implicate nello sviluppo di ADR:

- I FANS riducono l'effetto antipertensivo dei diuretici e degli ace-inibitori, attraverso l'inibizione della produzione di prostaglandine renali, con aumento della pressione soprattutto sistolica e peggioramento di eventuale edema. Gli antinfiammatori sono coinvolti anche nella maggior incidenza di sanguinamenti qualora associati a warfarin o calcio-antagonisti.
- L'assunzione di beta-bloccanti con calcio-antagonisti diidropiridinici (i dati maggiori sono con la nifedipina) possono causare occasionalmente severa ipotensione e bradicardia, mentre col diltiazem si possono manifestare alterazioni della conduzione e blocchi atrio-ventricolari. L'associazione col verapamil risulta anche più pericolosa per i suoi effetti inotropi negativi diretti (come confermato dalla letteratura). Nella nostra esperienza, anche combinazioni di beta-bloccanti con digossina o con amiodarone sono state implicate in episodi di bradicardia e blocco a-v.
- L'uso di diuretici in soggetti trattati con inotropi positivi (digossina) aumenta notevolmente il rischio di disionemie con conseguente rischio di tossicità digitalica.
- Beta-bloccanti e insulina determinano un difficile controllo glicemico.
- L'uso di allopurinolo con ace-inibitori, e in particolare con l'enalapril, può causare dolore toracico da spasmo coronario.
- L'assunzione di simvastatina con calcio-antagonisti è stata alla base di miopatie e dolori muscolari.

In accordo con le informazioni raccolte in letteratura, il sesso non sembra incidere in modo rilevante sulla comparsa delle interazioni farmacologiche potenziali.

CONCLUSIONI

L'esito del nostro studio ci porta a poter affermare, in merito all'analisi delle interazioni farmacologiche potenziali, interazioni che si possono creare nella somministrazione contemporanea e prolungata di due o più farmaci, che:

- Il rischio di possibili DDI aumenta in modo esponenziale all'aumentare del numero di farmaci assunti.
- I soggetti debilitati e, in particolare, gli anziani con un'età superiore ai 70 anni, sono maggiormente a rischio di incorrere in interazioni potenziali, soprattutto quando vi sia una concomitanza di più patologie croniche di base.
- I cardiopatici hanno un rischio statisticamente più rilevante di DDI, rispetto ai pazienti di tipo internistico, per la contemporanea presenza di un'età media più elevata, di un indice di complessità maggiore, di un più alto consumo di farmaci per soggetto; per qualsiasi fascia d'età considerata.
- Le combinazioni potenzialmente pericolose rilevate non sono molte, ma è importante sottolineare come proprio i farmaci impiegati nella cura dell'apparato cardiovascolare siano alla base della maggior parte degli eventi clinici da ADR riscontrati.

In base a tutte le informazioni raccolte in questo lavoro, riteniamo utile porre l'attenzione su piccoli accorgimenti, in termine di gestione del paziente, che potrebbero però risultare molto efficaci per limitare, dove possibile, l'insorgenza di interazioni potenzialmente pericolose:

- 1) Disporre di un sistema di farmaco-sorveglianza computerizzato; ha dimostrato poter avere una buona utilità soprattutto quando applicato agli ambulatori di medicina generale e nelle farmacie.

- 2) Iniziare ogni nuovo programma terapeutico alle dosi più basse del farmaco, soprattutto nei soggetti anziani, vista la probabile alterazione dei loro meccanismi farmacocinetici.
- 3) Prescrivere il minor numero di farmaci e, dove possibile scegliere quelli con indice terapeutico più ampio.
- 4) Evitare le combinazioni che possano potenziare la già conosciuta tossicità dei singoli farmaci interagenti.
- 5) Assicurarci che il paziente abbia compreso correttamente la posologia da noi indicata.
- 6) Revisionare con una certa frequenza le terapie, spesso di scarso beneficio terapeutico proprio perché assunte da troppo tempo e senza un buon controllo.
- 7) Eseguire sempre un' anamnesi farmacologica completa, con particolare attenzione anche all'eventuale assunzione di farmaci da banco (OTC) e rimedi erboristici.

E', infine, raccomandabile la maggior collaborazione possibile tra i medici specialisti e i medici di medicina generale, perché l'integrazione e la condivisione delle conoscenze e delle esperienze personali di ognuno, possono risultare il beneficio più grande per il malato.

BIBLIOGRAFIA

1. Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della provincia di Padova,
Codice di deontologia medica
ottobre 1998.
2. World Health Organization
Technical Report Serie, N.524
Pharmacogenetics, Genevre, WHO, 1973.
3. Gordon T. et al.
Drugs Interactions that matter, a critical reappraisal
Drugs, 1988; 36: 83-110
4. Jankel C.A, Fitterman L.K
Epidemiology of drug-drug interaction, as a cause of hospital admissions
Drug Safety, 1993; 9:51-59
5. Merlo J et al.
Prevalence of potential drug interactions in Sweden
Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2000; 9 S1-S150
6. Naranjo CA, Busto U et al.
A method for estimatine the probabilit  of ADR
Clinical Pharmacology Ther, 1981; 30: 239-45

7. Irely NS. et al.
When is a disease drug induced ?
In Riddel HR, ed. Pathology of drug-induced and toxic disease. NY,
Churchill Livingstone, 1982: 1-18

8. Smith CC, Bennett PM, Pearce EM et al.
*Adverse drug reaction in a hospital general medical unit meriting
notification to the Committee on Safety of Medicines*
Brit. Journal Clinical Pharmacology, 1996; 42: 423-29

9. Garattini S. et al.
Interazioni tra farmaci: una valutazione della loro rilevanza clinica
Selecta Medica ed., Pavia, 2003

10. Jankel CA, Speede SM
Detecting drug interactions: a review of the literature
Ann. Pharmacotherapy, 1990; 24: 982-89

11. Colt HG, Shapiro AP
Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital
Journal of the American Geriatrics Society, 1989; 37: 323-26

12. Köhler GI, Bode-Böger et al.

Drug-drug interactions in medical patients: effects of in hospital treatment and relation to multiple drug use

International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2000; 38: 504-513

13. Wiltink Ed H.

Medication control in hospitals: a practical approach to the problem of drug-drug interactions

Pharmacy World & Science, 1998; 20: 173-77

14. Smith M et al.

Drug interactions involving infusion therapy

Clinically important adverse drug interactions, 1984; 2:329-355

15. Carmichael RR, Mahoney CD, Jeffrey LP

Solubility and stability of phenytoin sodium when mixed with intravenous solution

American Journal of Hospital Pharmacy, 1980; 37: 95-98

16. Colagiuri S, Villalobos S

Assesment of the effects of mixing insulins in subjects with diabetes mellitus using the glucose clamp technique

Diabetes Care, 1986; 9: 579-86

17. Welling PC

Interactions affecting drug absorption

Clinical Pharmacokinetics, 1984; 9: 404-34

18. Katzung BG

Basic & Clinical Pharmacology

Seventh ed. 1998, Stamford

19. Lehto P, Kivisto KT, Neuvonen PJ

The effects of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin

British Journal of Clinical Pharmacology 1994; 37: 2-5.

20. Farmer JA, Gotto Jr AM

Antihyperlipidemic agents: drug interactions of clinical significance

Drug Safety 1994; 11: 301-309.

21. Gugler R, Allgayer H

Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs

Clinical Pharmacokinetics 1990; 18: 210-219

22. Neuvonen PJ, Kivisto KT

Enhancement of drug absorption by antacids: an unrecognised drug interaction

Clinical Pharmacokinetics 1994; 27: 120-8.

23. Leek K, Mize R, Lowenstein SR
Gyburide-induced hypoglycaemia and ranitidine
Annals of Internal Medicine 1987; 107: 261.
24. Nimmo WS
Drugs, disease and altered gastric emptying
Clinical Pharmacokinetics, 1976; 1: 189-203
25. Cedarbaum JM.
Clinical pharmacokinetics of anti-parkinsonian drugs
Clinical Pharmacokinetics, 1987; 13: 141
26. Westphal JF, Jehl F, et al
Amoxicillin intestinal absorption reduction by amiloride
Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1995; 57: 257-64.
27. Bianco AR.
Manuale di Oncologia Clinica
McGraw-Hill Libri Italia, Seconda edizione: 1999
28. Sandro Bartoccioni
Terapia 2002, La Treccia Ed. 25° edizione: 2002
29. Lindenbaum J, Rund DG, Butler VP, et al.
Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy
New England Journal of Medicine 1981; 305: 789

30. Rolan PE.

Plasma protein binding interactions- why are they still regarded as clinically important?

British Journal of clinical Pharmacology 1944; 37: 125-8.

31. McElnay JC, D'Arcy PF.

Protein binding displacement interactions and their clinical importance.

Drugs 1983; 215: 495.

32. Palatini P

Farmacocinetica: Principi ed Applicazioni Cliniche

Ed CLEUP:1997.

33. Park BK, Breckenridge AM.

Clinical implications of enzyme induction and enzyme inhibition.

Clinical Pharmacokinetics 1981; 6: 1

34. Okey AB

Enzyme induction in the cytochrome P-450 system

Pharmacology and Therapeutics 1990; 45: 241-98

35. Rupp MT, De Young M, Schondelmeyer, SW

Prescribing problems and pharmacist interventions in community practice

Medical Care, 1992; 30:926-40

36. Spleight TM, Holford NHG
Avery's Drug Treatment
IV Ed. Adis International Limited: 1997
37. O'Gara PT
Common Drug Interaction in Cardiology
ACC Current Journal Review. Jul/Aug 2002: 19-23
38. Griffin MR, Yared A, Ray WA
Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons
Am J Epidemiol 200; 151: 488-96
39. Gilbaldi M, Grunhofer B, Levy G
Effects of antacids on pH of urine
Clinical Pharmacology and Therapeutics 1974; 16: 520
40. Hedman A, Angelin B, Arvidsson a, et al.
Digoxin-Verapamil interaction: reduction of biliary but not renal digoxin clearance in humans
Clinical Pharmacology and Therapeutics 1991; 49: 256-62
41. Ilett KF, Tee LBG, et al.
Metabolism of drug and other xenobiotics and the gut lumen and wall
Pharmacology and Therapeutics 1990; 46: 67-93

42.Faglia G

Malattie del sistema endocrino e del metabolismo

II edizione. McGraw-Hill Libri Italia: 1997

43.Hanbrough JF, Near A

Propranolol-epinephrine antagonism with hypertension and stroke

Annals of Internal Medicine 1980; 92: 717

44.Strain JJ, Karim A, Caliendo G, et al.

Cardiac drug-psychotropic drug update

General Hospital Psychiatry 2002; 24: 283-89.

45.Cook JE, Nies AS

Drug interactions with antiipertensive drugs

Drugs 1988; 15: 72

46.Smith TW

Digitals: Mechanisms of action and clinical use

N Engl J Med 1988; 318: 358

47.Leatham E, Holt DW, McKennaWJ

Class III antiarrhythmics in overdose: presenting features and management Principles

Drug Safety 1993; 9: 450-62

48. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO

Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs effects blood pressure? A meta-analysis

Annals of Internal Medicine 1994; 112: 289-300

49. Beers MH, Ouslander JG

Risk factors in geriatric drug prescribing: a practical guide to avoiding problems

Drugs 1989; 37: 105-112

50. Zeeh J

The aging liver: consequences for drug treatment in old age

Archives of Gerontology and Geriatrics 2001; 32: 255-263

51. Harrison T

Harrison's Principles of Internal Medicine

McGraw-Hill, 13° edizione: 1995

52. Sihvo S, Klaukka T, Martikainen J, Hemminki E

Frequency of daily over-the-counter drug use and potential clinically significant over-the-counter-prescription drug interactions in the Finnish adult population

Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 495-499

53. Cadiex RJ

Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increase risk exponentially

Postgrad Med 1989; 86(8): 179-86

54. Halkin H, Katzir I, Kurman I, Jan J, Malkin BB-O

Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices

Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 260-5

55. Tumblyn RM et al.

Questionable prescribing for elderly persons in Quebec

Can Med Assoc Journ, 1994; 150: 1801-09

56. Peck CL, King NJ

Increasing patient compliance with prescriptions

JAMA 1982; 248(21): 2874-7

57. Stein BE

Avoiding drug reactions: seven steps to writing safe prescriptions

Geriatrics 1994; 49(sept): 28-36

58. Sproule BA, Busto UE, Buckle C, Herrmann N, Bowles S

The use of non-prescription sleep products in the elderly

International Journal of Geriatric Psychiatry 1999; 14: 851-857

59. Van Dijk KN, et al.

Occurrence of potential drug-drug interactions in nursing home residents

Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 1999; 8: S79-S188

60. DRUG-REAX®, Thomson MICROMEDEX Vol.119, 2004

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio i miei genitori per la sopportazione e il sostentamento di tutti questi anni.

Ringrazio Pierantonio per l'amore che mi dona ogni giorno.

Ringrazio Francesca, Angela e Cristina, per tutte quelle avventure bellissime e spesso sofferte che hanno condiviso con me, perché la loro amicizia mi ha arricchito più di qualsiasi libro.

Ringrazio Franco, per avermi fatto credere nel mio sogno anche nei momenti più difficili, per avermi dimostrato che per essere un buon medico ci vuole molto più di una laurea in medicina.

Erika