



IL RISCHIO POTENZIALE DI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NEGLI ANZIANI IN RSA

The potential risk of drug-drug interactions in older people in nursing homes

Queliane de Oliveira Santos, Elena Mantero, Annachiara Cericola, Elena Bestoso, Silvia Zuccarelli

Stage svolto presso la Farmacia Ospedaliera, Ospedale Villa Scassi, Genova

Keywords

Elderly patients
Polypharmacy
Drug-drug interaction, ADR
Nursing homes

Abstract

Introduction Older people often suffer from many chronic diseases and show high consumption of medicines. The concomitant use of many drugs (polypharmacy) result in a potential harm in this age group, as physiological changes modified the metabolism of drugs and increase the risk of adverse effects. The aim of this study was to identify potential drug-drug interactions and to determine the potential risk of adverse drug reactions (ADRs) in elderly who live in nursing homes.

Methods We analyzed data from 588 patients aged 65 and over, with 6 or more prescription drugs, residents in nursing homes. Data were extracted using Drug Administrative Database of Liguria Region (Italy); the prescriptions were evaluated with the INTERCheck® software, and interactions were analyzed by ATC classification.

Results We identified 291 patients taking more than 6 drugs, with a mean age of 85.3 years old (standard deviation 7.13). On average, women were prescribed more drugs than men and the number of drug classes increased with age. We found that 248 patients had at least one potentially clinically significant drug-drug interaction. ATC class with the highest number of interactions was the Nervous System class (ATC N).

Conclusion Polypharmacy is common in older adults and is a well-established problem, because prescriptions reaching a peak in the age group of 75 years and over; it is also a risk factor for adverse drug events, hospitalization, and mortality. Health professionals need to be aware of the most common drug-drug interactions and how to mitigate potential adverse events associated with pharmacological interactions.

Introduzione

La farmacoterapia gioca un ruolo importante nel mantenimento della salute. Molte condizioni cliniche richiedono l'uso di farmaci per gestire sintomi, per ridurre la progressione della malattia oppure per prevenire lo sviluppo di patologie future. Se da un lato, le medicine possono fornire un considerevole beneficio al mantenimento della salute, dall'altro possono comportare un rischio di effetti avversi o indesiderati. Pertanto, la valutazione del rapporto rischio/beneficio, associato all'uso di un particolare farmaco costituisce un passaggio critico nella scelta della terapia farmacologica.

Corrispondenza: Queliane de Oliveira Santos. E-mail: queliane@libero.it

Le caratteristiche fisiologiche dei pazienti anziani, rispetto alla popolazione adulta, possono aumentare il rischio di eventi avversi dai farmaci metabolizzati a livello epatico e renale. Solitamente, nella popolazione anziana il flusso sanguigno epatico si riduce approssimativamente del 40% rispetto allo standard e un certo grado di malattia cronica renale è sempre presente nella metà di essa. Inoltre, il flusso sanguigno renale nei pazienti con circa 80 anni di età si dimezza, nonostante il tasso individuale di declino possa variare e presentarsi normale in un terzo degli anziani.

La popolazione anziana ha un'alta prevalenza di patologie croniche e comorbidità [1]. L'Italia è il Paese europeo con la maggiore percentuale di anziani con una media di 14 milioni di persone di età uguale o superiore ai 65 anni [2]. I pazienti anziani sono i maggiori "consumatori" di farmaci in molte Nazioni sviluppate [3, 4]. La politerapia è una realtà ben conosciuta nel mondo ed è associata ad un maggiore rischio di eventi avversi e ad un maggiore tasso di ospedalizzazione. Nella popolazione anziana esiste anche un maggiore impatto clinico delle interazioni farmaco-farmaco, dovute, appunto, a cambiamenti fisiologici che possono condizionare la risposta farmacocinetica e farmacodinamica alla terapia, alla variabilità interindividuale, allo status nutrizionale e alla multimorbilità [5-8].

Pazienti che assumono un grande numero di medicinali hanno una maggiore probabilità di ricevere prescrizioni inappropriate; ciò rende gli stessi pazienti più vulnerabili alle reazioni avverse, incluse le interazioni farmaci-patologia [6-11]. Spesso, la stessa applicazione delle linee guida di pratica clinica basate sulle migliori evidenze scientifiche trova una barriera di realizzazione nei pazienti anziani poli-trattati e con multimorbilità [9-11]. In aggiunta, bisogna anche considerare che gli anziani possono vivere in RSA (Residenze Sanitarie Protette) per un breve tempo, ad esempio per riabilitazione, o per periodi molto prolungati. Le RSA forniscono un'alternativa alla residenza domiciliare, con una migliore offerta di assistenza e 24 h su 24; spesso costituiscono una soluzione necessaria quando le condizioni cliniche dei pazienti si aggravano per complessità. In Italia, le RSA rappresentano il cuore del servizio fornito agli anziani "fragili". Sono organizzate e strutturate a livello locale e la sua componente sanitaria è associata ai servizi essenziali [12, 13].

Obiettivo del presente studio era di identificare potenziali interazioni farmaco-farmaco per determinare il rischio di reazioni avverse ai farmaci (ADR) in pazienti anziani con età uguale o superiore a 65 anni che vivono in RSA, usando un database italiano di interazioni farmacologiche.

Metodi

Popolazione

Sono stati analizzati i dati relativi a 588 individui residenti in RSA con età uguale o superiore a 65 anni che avevano ricevuto la prescrizione di 6 o più farmaci, specificatamente individuate da una lista informatizzata. Questo studio è stato condotto nell'ambito di un progetto Regionale di Farmacovigilanza, approvato della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nel quale sono state coinvolte tutte le ASL (Aziende Sanitarie Locali) della Regione Liguria. Il progetto prevedeva uno studio interventistico, ma la situazione pandemica da COVID-19 ha imposto il cambiamento del disegno originale e, per questo motivo, è stato possibile svolgere solo uno studio retrospettivo.

Raccolta Dati

I dati sono stati estratti in modo informatizzato con criteri definiti da un protocollo regionale. Sono state raccolte tutte le prescrizioni contenenti 6 o più farmaci, registrate nel database amministrativo della regione Liguria (Italia), dei pazienti (età ≥ 65 anni) residenti in RSA, relative al periodo settembre 2020 - settembre 2021.

Analisi dei dati

Per la ricerca di possibili interazioni farmacologiche (*drug-drug interaction*, DDI), le prescrizioni estratte sono state analizzate consultando la banca dati INTERCheck®, dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, un sistema di supporto alle prescrizioni, sviluppato con l'obiettivo di valutare i rischi e i benefici della politerapia che include le DDI e i farmaci potenzialmente inappropriati per la popolazione an-

ziana, secondo alcuni criteri della letteratura scientifica come Beers e START/STOPP (*START: Screening Tool to Alert to Right Treatment*) (*STOPP: Screening Tool of Older Persons' Prescriptions*). Nel dettaglio, il sistema INTERCheck® codifica tutte le interazioni tra farmaci secondo la loro rilevanza clinica: classe A (minore, rilevanza clinica non nota), classe B (moderata, interazione associata ad un evento incerto o variabile), classe C (maggiore, interazione associata ad un evento grave, ma che può essere gestita, come ad esempio con una riduzione della dose) e classe D (controindicata o molto grave, interazione associata con un evento grave); per quest'ultima classe è raccomandato di evitare la co-somministrazione e/o stabilire un attento monitoraggio [14]. La presente analisi si è concentrata sulle interazioni maggiori e controindicate (C e D). Sono state analizzate le DDI identificate utilizzando il sistema di classificazione ATC (Anatomico Terapeutico e Chimico) riconosciuto e raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [15, 16]. Le analisi sono state condotte stratificando i farmaci in base al gruppo anatomico principale (ATC 1), le DDI in base alla rilevanza clinica e i pazienti in base al sesso e all'età.

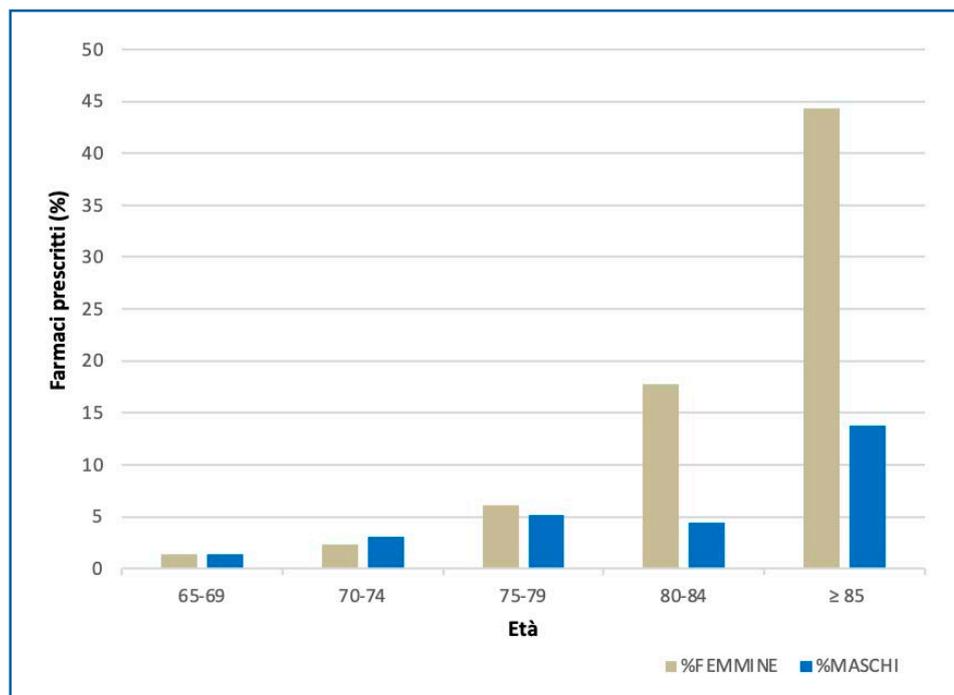
Risultati

Caratteristiche della popolazione analizzata

In base ai dati estratti, dei 588 pazienti considerati 267 sono stati esclusi dall'analisi perché avevano meno di 6 farmaci per prescrizione. La popolazione in studio era quindi composta di 291 individui con una età media di 85,3 anni (deviazione standard 7,13) che rispondevano ai criteri di inclusione. Successivamente sono stati suddivisi per sesso, età e numero di farmaci prescritti. Il campione dello studio era prevalentemente femminile con 212 donne e 79 uomini.

In media, la popolazione anziana di sesso femminile aveva ricevuto prescrizioni di più farmaci, quando comparata al sesso maschile per lo stesso gruppo di età. La differenza quantitativa in termini di farmaci prescritti alle donne e agli uomini è stata del 45,7%. Il numero di farmaci prescritti nella popolazione anziana aumentava con l'età (**Figura 1**). Nel periodo di analisi, il 58,18% del campione era costituito da individui con età ≥ 85 anni, in cui il sesso femminile rappresentava il 44,52% del totale. Nella popolazione anziana con età compresa tra 65 e 69 anni, è stata invece osservata una proporzione simile tra uomini e donne.

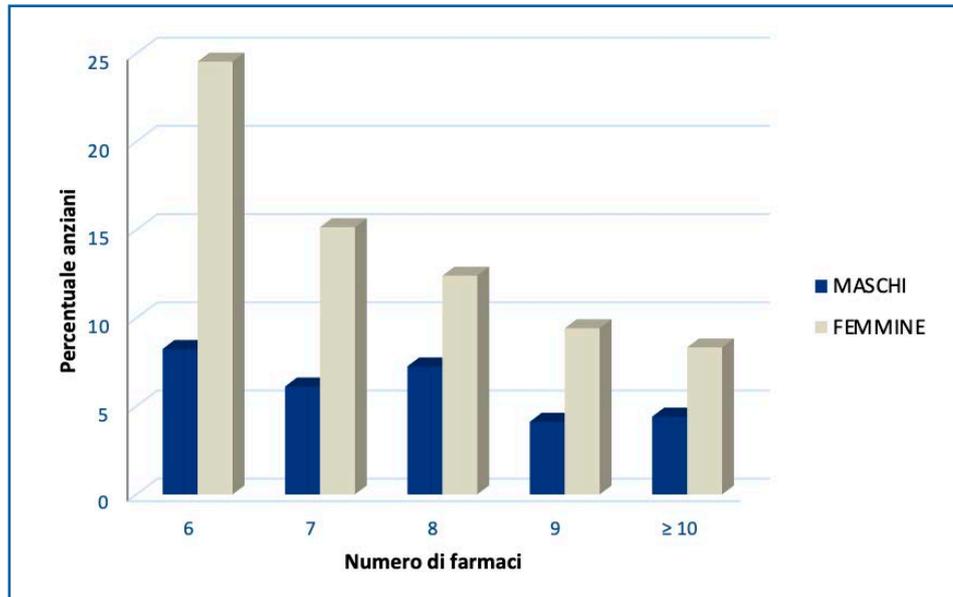
Figura 1 Quantità di farmaci prescritti in percentuale, suddivisi per sesso ed età dei pazienti.



Analisi per numero di farmaci prescritti

Dieci o più farmaci sono stati prescritti al 12,74% dei soggetti nel campione esaminato, 9 farmaci sono stati prescritti al 18,55%, 8 farmaci sono stati prescritti al 19,66%, 7 farmaci sono stati prescritti al 21,27% e solo 6 farmaci sono stati prescritti al restante 32,99% (**Figura 2**). La maggior parte dei farmaci veniva impiegata cronicamente, mentre solo alcuni, ad esempio oppioidi ed antibiotici, erano prescritti per brevi cicli di trattamento.

Figura 2 Percentuale di anziani, suddivisi per sesso e numero di farmaci.



Interazioni farmacologiche

Secondo la presente analisi, 248 pazienti hanno ricevuto la prescrizione di almeno una potenziale DDI clinicamente significativa, per un totale di 832 DDI; il 58,5% erano classificate come controindicate (**Figura 3**).

La **Figura 4** mostra le interazioni stratificate per gravità, sesso ed età. Gli anziani con età superiore a 85 anni hanno ricevuto più DDI potenziali, con una netta superiorità delle donne.

Figura 3 Numero di interazioni farmacologiche per gravità.

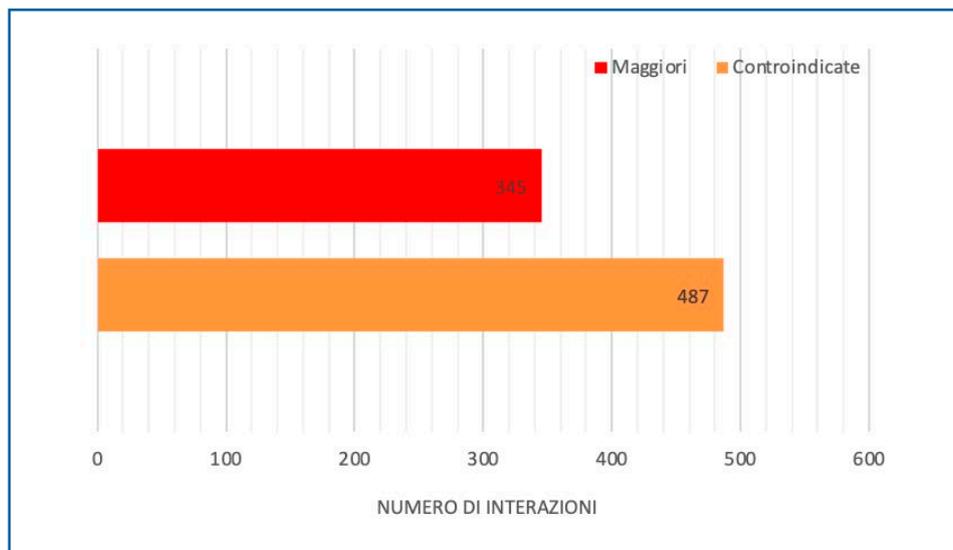
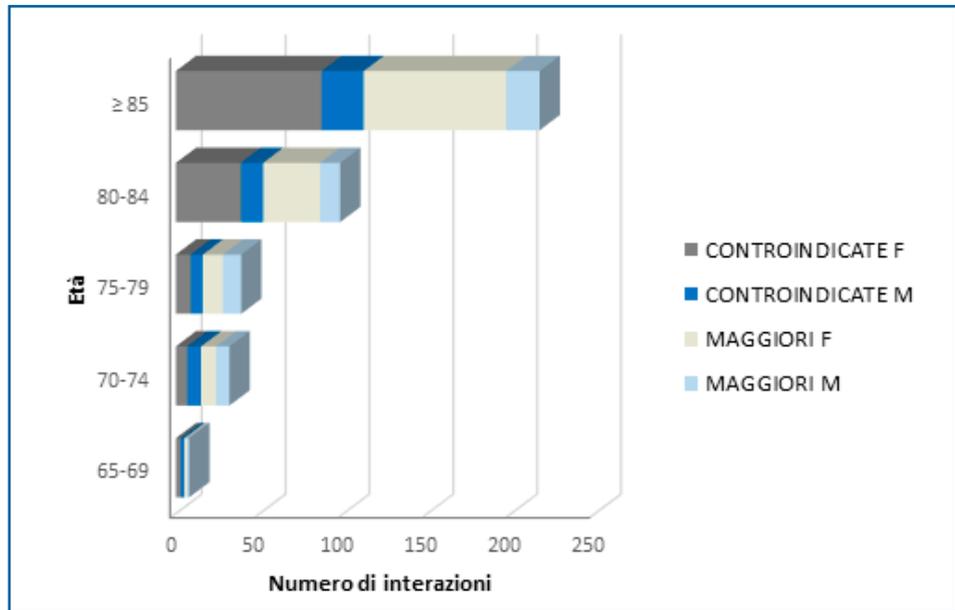


Figura 4 Numero di interazioni farmacologiche per età, sesso e gravità.



Farmaci potenzialmente inappropriati suddivisi per ATC

Secondo i risultati ottenuti, la classe ATC maggiormente coinvolta nelle DDI è stata la classe N (Sistema Nervoso), con il 70,89% di interazioni. È stata anche la classe più coinvolta nelle interazioni gravi, seguita dall'Apparato gastrointestinale e metabolismo (ATC A), Sangue e sistema emopoietico (ATC B), Sistema Cardiovascolare (ATC C) e Antiinfettivi per uso sistemico (ATC J) (Figura 5).

In **Tabella 1** è possibile visualizzare i singoli principi attivi più coinvolti, suddivisi per ciascuna classe ATC1 di appartenenza.

Figura 5 Distribuzione percentuale delle DDI, stratificando i farmaci per ATC 1.

- A: Apparato gastrointestinale e metabolismo;
- B: Sangue e organi emopoietici;
- C: Sistema Cardiovascolare;
- G: Sistema genito - urinario e ormoni sessuali;
- J: Antimicrobici per uso sistemico;
- N: Sistema Nervoso;
- P: Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti
- R: Sistema Respiratorio.

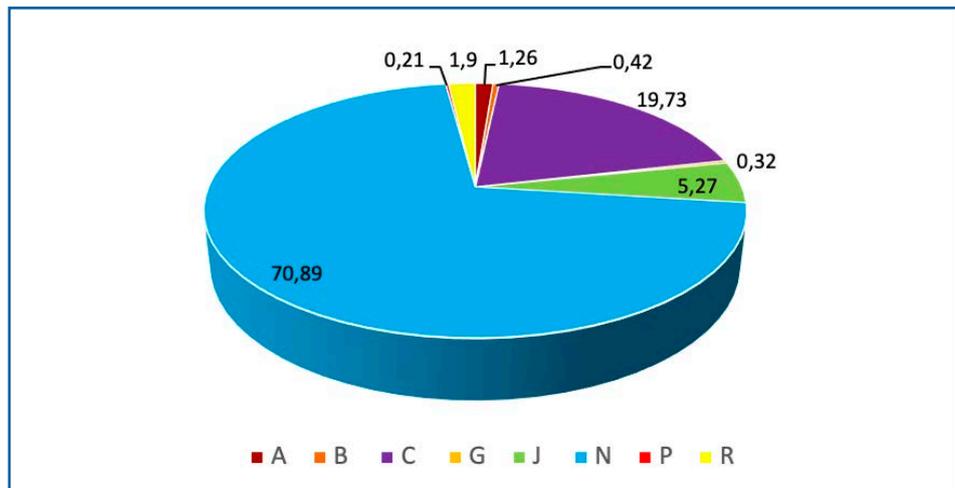


Tabella 1 Farmaci coinvolti in interazioni farmacologiche suddivisi per ATC1.

Sistema ATC di classificazione	Farmaci più coinvolti in interazioni farmacologiche
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	Pantoprazolo, lansoprazolo
B Sangue e organi emopoietici	Enoxaparina, acido acetilsalicilico, warfarin
C Sistema Cardiovascolare	Furosemide
D Dermatologici	Nessuno
G Sistema genito – urinario e ormoni sessuali	Tamsulosina
H Preparati Ormonali Sistemati, esclusi ormoni sessuali e insulina	Levotiroxina
J Antimicrobici per uso sistemico	Azitromicina
L Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	Letrozolo
M Sistema muscolo-scheletrico	Ibuprofene
N Sistema Nervoso	Trazodone, quetiapina, sertralina, paroxetina, aloperidolo
P Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	Metronidazolo
R Sistema Respiratorio	Salmeterolo
S Organi di senso	Dorzolamide
V Vari	Nessuno

Nella **Figura 6** sono riportati i principi attivi maggiormente interessati da DDI controindicate, mentre nella **Figura 7** quelli più coinvolti nelle DDI maggiori.

Il trazodone è stato il farmaco più frequentemente coinvolto in DDI in generale e all'interno della classe ATC N (298 DDI, equivalenti al 35,82% del totale).

Per quanto riguarda le DDI maggiori erano coinvolti diversi principi attivi appartenenti anche ad altre classi ATC1: pantoprazolo, lansoprazolo (ATC A), enoxaparina, acido acetilsalicilico (ATC B), tamsulosina (classe ATC G), levotiroxina (ATC H), metronidazolo (ATC J), dorzolamide (ATC S).

Sono rimasti esclusi dalla ricerca delle interazioni e dai dati estratti dalle prescrizioni i farmaci che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) non rimborsa, ovvero farmaci di classe C, SOP, OTC, appartenenti soprattutto all'ATC D (Dermatologiche e Varie).

Figura 6 Numero di interazioni controindicate suddivise per farmaci.
 Azzurro: farmaci che agiscono su SNC;
 Viola: farmaci che agiscono su Sistema Cardiovascolare;
 Verde: Antimicrobici per uso sistemico;
 Giallo: farmaci che agiscono su Sistema Respiratorio.

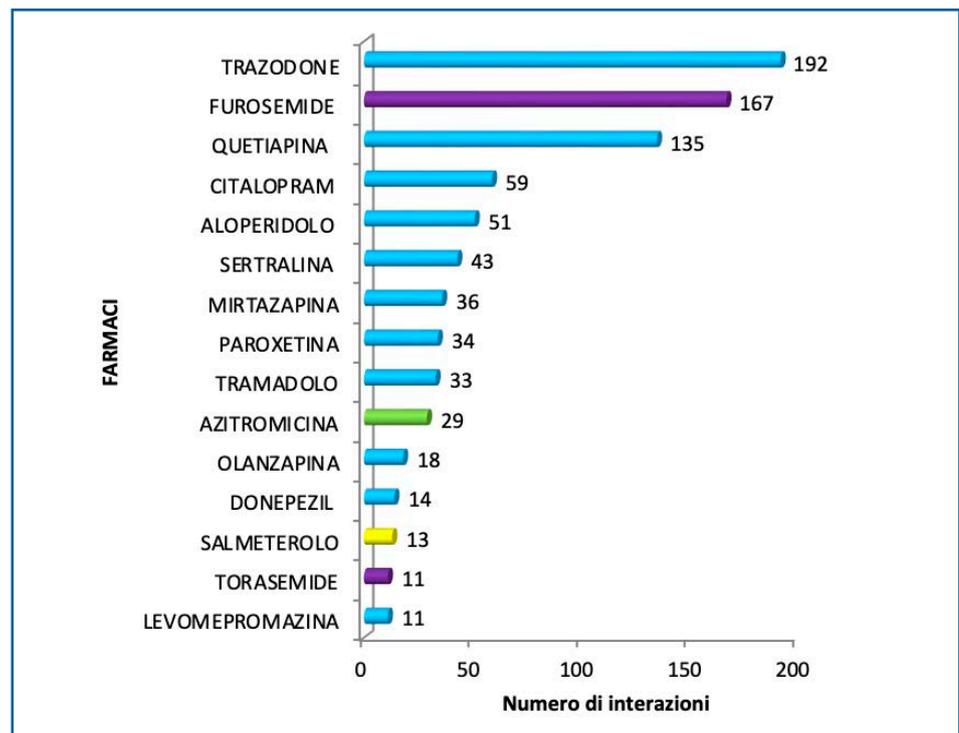
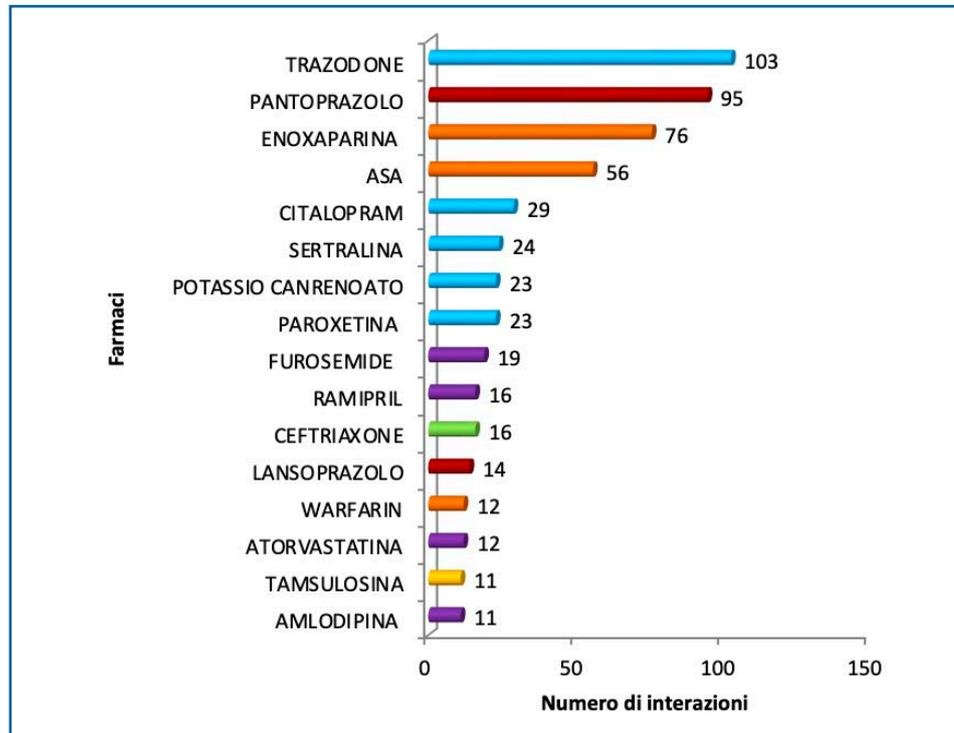


Figura 7 Numero di interazioni maggiori suddivise per farmaci.
 Azzurro: farmaci che agiscono su SNC;
 Rosso: farmaci che agiscono su apparato gastrointestinale e metabolismo;
 Arancione: farmaci che agiscono su Sangue ed organi emopoietici;
 Viola: farmaci che agiscono su Sistema Cardiovascolare;
 Verde: Antimicrobici per uso sistemico;
 Giallo: farmaci che agiscono su Sistema Respiratorio.



Discussione

La prescrizione di più farmaci è molto comune negli anziani al fine di curare le malattie e alleviarne sintomi, migliorando così la qualità di vita. Inoltre, l'età è un importante fattore predittivo per l'uso cronico dei farmaci.

Purtroppo, la somministrazione concomitante di un numero elevato di principi attivi rappresenta anche uno dei maggiori fattori di rischio per problemi di aderenza alla terapia, eventi avversi ed altri esiti negativi per la salute [17]. La politerapia nei pazienti anziani è un problema estremamente conosciuto e ampiamente discusso, perché il numero di farmaci prescritti cresce esponenzialmente nel gruppo di età pari o superiore a 65 anni. Anche il rischio di un ricovero improvviso aumenta con il numero dei farmaci prescritti. L'uso di molteplici farmaci è indicatore dell'aumentato rischio di mortalità nella popolazione anziana [18].

Le donne hanno dall'1,5% al 1,7% di rischio in più di sviluppare una ADR rispetto agli uomini a causa delle caratteristiche fisiologiche che ne influenzano le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche, soprattutto in relazione all'uso di farmaci psicotropici e cardiovascolari [19]. Numerosi studi hanno dimostrato che le persone di sesso femminile usano più farmaci rispetto a quelle di sesso maschile sia perché sono più soggette ad avere patologie croniche sia perché sono più propense ad affrontare cure preventive rispetto agli uomini [20].

La politerapia comporta una probabilità maggiore di potenziali interazioni farmacologiche. Nel presente studio, l'85,22% degli anziani over 65 anni residenti in RSA ha ricevuto almeno una prescrizione di DDI; erano prescritte più frequentemente DDI "controindicate" che "maggiori", con una media di 2,41 DDI controindicate per paziente. Controllando il numero complessivo di farmaci usati, è stato evidenziato che l'uso cronico di un grande numero di farmaci è associato ad un maggiore rischio di interazioni farmacologiche, ospedalizzazione e morte. Anche nello studio condotto da Thai et al. è stato visto che i pazienti anziani avevano più interazioni controindicate con l'uso delle statine [21].

I farmaci nella classe ATC N (Sistema Nervoso) sono stati quelli maggiormente coinvolti nelle DDI classificate come controindicate; tra questi i più prescritti erano trazodone, quetiapina e sertralina. Trazodone, il principio attivo maggiormente rilevato nell'analisi, è un derivato triazolopiridinico che ha molteplici meccanismi d'azione:

agisce come antagonista dai ricettori serotoninergici tipo 2 (5-HT₂), come antagonista dei ricettori adrenergici alfa₁ (α ₁) e come un inibitore della ricaptazione di serotonina (SERT); è stato approvato nel 1982 per il trattamento della depressione ma in piccole dosi può anche favorire l'induzione del sonno, senza provocare sonnolenza e intolleranza diurna, considerato la sua breve emivita [22, 23]. Il notevole e significativo impiego di trazodone nella popolazione anziana potrebbe trovare una spiegazione in un suo uso *off-label* come sedativo, in alternativa alle benzodiazepine. Gli effetti sedativi di farmaci antipsicotici, ipnotici, sedativi, ansiolitici e antistaminici possono essere intensificati dal trazodone; in questi casi è raccomandata la riduzione del dosaggio. Il metabolismo degli antidepressivi è accelerato dagli effetti epatici dei contraccettivi orali, fenitoina, carbamazepina e barbiturici. Il metabolismo degli antidepressivi è inibito dalla cimetidina e da alcuni altri antipsicotici [24].

Inoltre, i farmaci psicotropi come antipsicotici, antidepressivi e benzodiazepine dovrebbero essere evitati nella popolazione anziana, come opzioni di prima linea di trattamento, a causa del loro potenziale di aumentare il rischio di cadute, fratture e deterioramento cognitivo [25, 26].

All'interno della classe ATC C (Sistema Cardiovascolare), il farmaco più coinvolto nelle DDI controindicate era la furosemide; la principale DDI rilevata è stata furosemide-trazodone che comporta l'aumento dell'intervallo QT. Era presente anche la prescrizione concomitante dei farmaci furosemide e quetiapina, solitamente utilizzati cronicamente, non in linea con quanto stabilito dalle raccomandazioni internazionali.

Nella classe ATC J l'azitromicina è stato l'antibiotico più coinvolto in interazioni controindicate, mentre ceftriaxone più coinvolto in interazioni maggiori.

Riguardo ai criteri di appropriatezza, come STOPP/START e Beers, questi possono essere utili nella selezione e nella revisione dei farmaci prescritti ad un paziente anziano con multimorbilità, sebbene questi non debbano sostituirsi al giudizio clinico. Ad es., l'uso di inibitori di pompa protonica (PPI) per un periodo superiore alle 8 settimane viene considerato potenzialmente inappropriato, secondo i criteri di Beers; il pantoprazolo è stato il farmaco più comunemente usato in modo cronico dal campione di anziani delle RSA liguri.

La prescrizione nel singolo individuo anziano non dovrebbe essere la mera risultante della "sommatoria" dei farmaci indicati nelle linee guida per ognuna delle patologie delle quali è affetto il paziente, ma dovrebbe essere il risultato di un confronto tra specialisti che lavorano in un team multidisciplinare.

Nel presente progetto, è stato inoltre verificato l'eventuale inserimento di segnalazioni di ADR da parte dei medici delle RSA oggetto dell'analisi nel database nazionale di Farmacovigilanza, ma non ci sono stati riscontri positivi. Questo evidenzia la scarsa sensibilità dei medici in merito alla importanza di segnalare [27].

Una problematica di questo studio è stata imposta dalla situazione pandemica, in quanto l'emergenza sanitaria COVID-19 ha determinato il cambiamento del suo disegno da interventistico a retrospettivo, e, pertanto, non è stato possibile mettere in atto l'interazione fattiva e diretta tra medici e farmacisti.

Conclusioni

I professionisti sanitari devono essere consapevoli delle interazioni farmacologiche più comuni e delle metodologie per prevenire, individuare, monitorare e mitigare gli eventi avversi potenziali associati alla politerapia. Un database delle interazioni farmacologiche può fornire informazioni oggettive importanti; tuttavia, qualsiasi raccomandazione generata dovrà essere attentamente valutata dai medici prescrittori.

Saranno necessarie strategie multidisciplinari per creare una migliore conoscenza scientifica sul rischio di interazioni farmacologiche nella popolazione anziana, nonché sui farmaci più frequentemente coinvolti. Queste strategie di approccio devono essere implementate per ottenere un'appropriata farmacoterapia nella popolazione anziana, al fine di garantire il loro benessere psico-fisico ed una migliore condizione di salute. Sono inoltre necessari ulteriori studi per stabilire le implicazioni cliniche delle interazioni, anche basate sul genere e sulla età.

Infine, è fondamentale diffondere e rafforzare la pratica clinica della segnalazione di ADR nella rete nazionale di Farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] Salive M. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev.* 2013; 35: 75-83.
- [2] The Medicines Utilization Monitoring Centre. National Report on Medicines use in older adults in Italy. Year 2019. Rome: Italian Medicines Agency. 2021.
- [3] Blagburn WH. Drug treatment in an ageing population: practical implications. *J Maturitas.* 2010; 66: 246-250.
- [4] National Center for Health Statistics. (2014) Health, United States, 2013: with special feature on prescription drugs. Report 2014-1232. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.
- [5] Michelazzo MB, Milovanovic S, Boccia S. A systematic review of case-series studies on the effectiveness of interventions to reduce polypharmacy and its adverse consequences in the elderly. *Epidemiology Biostatistics and Public Health.* 2017; 14(1).
- [6] Gnjidic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013; 40: 320-325.
- [7] Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007; 21: 217-230.
- [8] Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011; 9: 364-377.
- [9] Boyd CM, Darer J, Boulton C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: Implications for pay for performance. *JAMA.* 2005; 294: 716-724.
- [10] Eng C, Pedulla J, Eleazer GP, et al. Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE): An innovative model of integrated geriatric care and financing. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45: 223-232.
- [11] Fortin M, Contant E, Savard C, et al. Canadian guidelines for clinic practice: An analysis of their quality and relevance to the care of adults with comorbidity. *BMC Fam Pract.* 2011; 12: 74.
- [12] Van Hoof J, Verbeek H, Janssen BM, et al. A three perspective study of the sense of home of nursing home residents: the views of residents, care professionals and relatives. *BMC Geriatr.* 2016; 16: 169.
- [13] Cepparulo A, Giuriato L. The residential healthcare for the elderly in Italy: some considerations for post-COVID-19 policies. *Eur J Health Econ.* 2021.
- [14] Brombo G, Bianchi L, Maietti E, et al. Association of anticholinergic drug burden with cognitive and functional decline over time in older inpatients: results from the CRIME Project. *Drugs Aging.* 2018; 35: 917-24.
- [15] Chen L, Liu T, Zhao X. Inferring anatomical therapeutic chemical (ATC) class of drugs using shortest path and random walk with restart algorithms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018; 1864: 2228-2240.
- [16] Chen L, Zheng WM, Feng KY, Chou KC. Predicting Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification of drugs by integrating chemical-chemical interactions and similarities. *PLoS One.* 2012; 7: e35254.
- [17] Bemben NM. Deprescribing: An Application to Medication Management in Older Adults. *Pharmacotherapy.* 2016; 36: 774-780.
- [18] Franchi C, Marcucci M, Mannucci PM, et al. Changes in clinical outcomes for community-dwelling older people exposed to incident chronic polypharmacy: A comparison between 2001 and 2009. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2016; 25: 204-211.
- [19] Cascorbi I. Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109(33-34): 546-56.
- [20] Conforti A, Costantini D, Zanetti F, et al. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2012; 4: 75-80.
- [21] Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA.* 2010; 304: 1592-1601.
- [22] Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2: 349-351.
- [23] Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 46: 505-11
- [24] Thai M, Reeve E, Hilmer SN, et al. Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72: 513-521.
- [25] Jaffer KY, Chang T, Vanle B, et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innovations in clinical neuroscience.* 2017; 14: 24-34.
- [26] Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009; 14: 536-546.
- [27] Elliott RA. Problems with medication use in the elderly: an Australian perspective. *J Pharm Pract.* 2006; 36: 58-66.
- [28] Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, et al. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother.* 2013; 47: 324-332.
- [29] Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf.* 2007; 30: 911-918.
- [30] Westaway K, Blacker N, Shute R, et al. Combination psychotropic medicine use in older adults and risk of hip fracture. *Aust Prescr.* 2019; 42: 93-96
- [31] Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf.* 2016; 7: 11-22.
- [32] Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex Differences in Drug Disposition. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011: 187103.