

LA TERAPIA FARMACOLOGICA NELL'ANZIANO COMPLESSO: LE INTERAZIONI TRA FARMACI

Pharmacological treatment of complex elderly patients: drug interactions

Alessandro Nobili, Luca Pasina

Laboratorio di Valutazione della Qualità delle Cure, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri",
Milano.

Keywords

Aging
Elderly
Drug-drug interactions
Polypharmacy
Adverse Drug Reactions

Abstract

Polypharmacy is a fairly common condition in the elderly and, while it may be necessary to treat illnesses or symptoms which occur with high frequency in the elderly, on the other hand it may be a risk factor for the use of potentially inappropriate medications, drug-drug interactions and adverse drug reactions. An interaction between drugs occurs when the response to the simultaneous administration of two or more drugs is different from that expected on the basis of the known effects of each drug administered individually, or more simply, when the effect of a drug is modified by the co-administration of another ones. Numerous epidemiological studies have shown that older people have an increased risk of developing iatrogenic pathologies, almost double compared to younger subjects. In the face of a vast literature on adverse drug reactions, there are still few studies that have assessed the impact and the actual clinical significance of drug-drug interactions. Moreover, several studies suggest that cognitive deficits and behavioral disorders in older adults are frequently associated with the concomitant use of drugs with anticholinergic effects and the risk of adverse effects seems to increase with the increase in the number of anticholinergic drugs taken. Unfortunately, most of the information produced during the development of a drug are not very useful for determining the relevance and the clinical severity of the interactions between drugs. To evaluate the clinical relevance of drug-drug interactions clinicians may refer, in a critical way, to the available sources of information, such as for example the data sheet of the drugs or texts or specific computerized databases, applying specific systems of rating the clinical relevance and severity of drug interactions.

Introduzione

Un caso esemplare

Fervid è un'anziana signora che all'età di 86 anni gode di buona salute, conduce una vita autonoma e mantiene buone relazioni sociali con familiari e coetanei. A seguito di un malessere in cui aveva manifestato diarrea e vertigini viene ricoverata in ospedale. Pochi giorni dopo il ricovero Fervid perde il controllo dell'autonomia funzionale, presentando grosse difficoltà nello svolgere le normali attività della vita quotidiana (come lavarsi, mangiare e vestirsi) manifestando inoltre un evidente stato di confusione mentale e un improvviso deficit cognitivo. Dai medici dell'ospedale viene "rapidamente" diagnosticata la malattia di Alzheimer e consigliata una terapia farmacologica con donepezil. I familiari, non del tutto convinti delle affrettate conclusioni dei medici ospedalieri e avendo osservato che durante il ricovero e in dimissione erano stati prescritti numerosi nuovi farmaci, stante le buone condizioni pre-ricovero di Fervid, sospettano che il repentino deterioramento cognitivo e funzionale possa in qualche modo essere correlato alle nuove terapie. Iniziano quindi a documentarsi sui possibili effetti indesiderati e sulle possibili interazioni delle nuove terapie prescritte. Sulla base di quanto emerso dalle informazioni recuperate, i familiari della signora Fervid sono

Corrispondenza: Alessandro Nobili, Laboratorio di Valutazione della Qualità delle Cure e dei Servizi per l'Anziano, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri",
Via Giuseppe La Masa, 19 - 20156 Milano. E-mail: alessandro.nobili@marionegri.it

sempre più convinti che il calo delle performance cognitive e funzionali possa essere attribuito agli effetti di una interazione tra l'antidepressivo (un SSRI non specificato) e il tramadolo, iniziati entrambi durante il ricovero e potenzialmente responsabili dell'insorgenza della sintomatologia accusata da Fervid, come conseguenza di una eccessiva stimolazione del sistema serotonergico, nota con il nome di "sindrome serotonergica". I sintomi tipici di questa sindrome includono agitazione, confusione mentale, battito cardiaco accelerato, contrazioni e rigidità muscolari, febbre, perdita di coscienza e coma. Se non adeguatamente trattata questa sindrome può avere addirittura un esito fatale. Oltre a non condividere l'affrettata diagnosi di malattia di Alzheimer, del resto non documentata da indagini strumentali, i famigliari sono altresì convinti che Fervid non sia depressa e che il calo di umore osservato a seguito del ricovero sia da attribuire al ricovero stesso, piuttosto che ad una patologia mai avuta in precedenza, mettendo così in discussione anche l'appropriatezza delle prescrizioni dell'antidepressivo e la reale utilità clinica del farmaco antidemenza. Decidono quindi di non iniziare il trattamento con donepezil e di sospendere sia l'SSRI sia il tramadolo, ottenendo in questo modo una completa remissione dei sintomi e un completo recupero cognitivo e funzionale dell'anziana signora che nel giro di qualche giorno ha potuto tornare alle proprie abitudini e alla propria indipendenza cognitiva e funzionale [1].

Un breve commento

L'effetto iatrogeno, e soprattutto quello derivante dalle potenziali interazioni farmacologiche, è ancora sottostimato nei pazienti anziani.

Nel caso appena descritto è abbastanza evidente come i sintomi di una sindrome serotonergica indotta da un'interazione tra un antidepressivo selettivo della ricaptazione della serotonina e il tramadolo siano stati erroneamente attribuiti alla malattia di Alzheimer, senza tra l'altro il supporto di una TAC e RM. Questo atteggiamento, piuttosto comune verso i pazienti anziani, dimostra come sia ancora sottovalutato l'effetto iatrogeno e soprattutto quello derivante dalle potenziali interazioni farmacologiche. Un medico non dovrebbe mai sottovalutare che, sino a prova contraria, la comparsa improvvisa di un nuovo sintomo in un soggetto anziano subito dopo averlo esposto a nuove terapie (soprattutto se con potenziali effetti sul sistema nervoso centrale) possa essere associato ad un possibile effetto indesiderato delle nuove terapie o ad una interazione farmacologica, piuttosto che ad una nuova patologia. È ben noto in letteratura che molti quadri clinici che si presentano comunemente nei pazienti anziani possono essere la manifestazione di una interazione tra farmaci e/o reazione avversa da farmaco (ADR). In questi soggetti è quindi estremamente importante aumentare il grado di alerta e sorveglianza delle possibili interazioni ed ADR al fine di intervenire sulla causa (farmaco) e non sulla conseguenza (sintomo). Gli effetti delle interazioni e le ADR si possono presentare in modo aspecifico nei pazienti anziani, poiché spesso assumono i contorni di una riaccutizzazione di una patologia preesistente o di una comune sindrome geriatrica, come per esempio delirium, confusione mentale, depressione, costipazione, incontinenza, disturbi dell'equilibrio, ipotensione o cadute. Un altro fattore di confondimento nell'anziano è spesso la presenza di polipatologie concomitanti che rende ancora più complicato e difficile, se condotto in maniera superficiale ed affrettata come nel caso della signora Fervid, il processo di diagnosi e di attribuzione/esclusione di causalità evento-farmaco. Tuttavia questo processo di approfondita valutazione è essenziale se si vuole evitare il rischio di prescrivere un secondo farmaco per curare o inibire un sintomo insorto a seguito della prescrizione di un altro farmaco, determinando la cosiddetta "cascata prescrittiva" [2]. Nel caso della signora Fervid, il donepezil era stato prescritto per trattare il deficit cognitivo indotto dall'interazione tra il tramadolo e l'antidepressivo SSRI, prescritto a sua volta senza una chiara diagnosi di depressione maggiore.

Invecchiamento e farmaci

Gli anziani rappresentano indubbiamente la popolazione maggiormente sensibile alle interazioni e alle reazioni avverse da farmaci a seguito delle alterazioni fisiologiche associate all'invecchiamento e ai loro effetti sui parametri farmacocinetici e farmacodinamici con conseguente alterazione della normale risposta ai trattamenti farmacologici. Gli effetti dell'invecchiamento sulla farmacocinetica e farmacodinamica sono complessi e dipendono da numerosi fattori, tra cui la composizione della massa corporea,

Tabella 1 Principali rischi associati alla politerapia

- Aumentato rischio di reazioni avverse da farmaco (ADR) e interazioni tra farmaci
- Esposizione a farmaci potenzialmente inappropriati
- Mancata prescrizione di farmaci potenzialmente utili
- Scarsa aderenza terapeutica
- Aumento del deficit funzionale e cognitivo
- Aumentato rischio di sindromi geriatriche (stato confusionale acuto, cadute, incontinenza urinaria, disturbi del comportamento, malnutrizione, etc.)
- Aumentato rischio di istituzionalizzazione
- Aumento della mortalità
- Aumento dei costi

Gli anziani sono la popolazione maggiormente sensibile alle interazioni tra farmaci e alle ADR per le alterazioni fisiologiche associate all'invecchiamento.

lo stato di salute dei diversi organi e l'attività dei sistemi enzimatici. Alcuni processi come l'assorbimento intestinale, la distribuzione o il legame alle proteine plasmatiche risultano solo scarsamente alterati, mentre altri come l'eliminazione renale risentono maggiormente dell'invecchiamento e possono comportare modificazioni importanti nella cinetica di un farmaco. L'effetto dell'età su altri parametri, come ad esempio il metabolismo epatico, è piuttosto variabile e non è ancora stato pienamente compreso e definito. Nel contesto clinico gli effetti dell'invecchiamento sui parametri farmacocinetici devono tenere in considerazione lo stato di salute degli organi, come ad esempio la possibile compromissione della funzionalità epatica e renale o la possibile fragilità del soggetto, che possono amplificare notevolmente qualunque effetto prodotto dall'età sulla cinetica di un farmaco. Infine con l'aumentare con l'età si osserva, in genere, un aumento della sensibilità ai farmaci, parallelamente ad una riduzione dei processi di compensazione omeostatici [3-5]. Quindi, come raccomandazione generale nel paziente anziano si dovrebbe sempre iniziare un trattamento con una dose bassa di farmaco, titolando il dosaggio finale sulla base della tollerabilità individuale [3].

Politerapia e rischio di interazioni

La politerapia è spesso il risultato dell'applicazione delle linee guida a soggetti anziani, trascurando il fatto che le evidenze su cui si fondano sono di norma ottenute in studi condotti su popolazioni più giovani, senza polipatologie e/o politerapia.

La politerapia è una condizione abbastanza comune nei soggetti anziani e se da un lato può rendersi necessaria per trattare patologie o sintomi che si presentano con maggior frequenza negli anziani, dall'altro può rappresentare di per sé un fattore di rischio per diversi aspetti, riassunti in **Tabella 1**, tra cui gli eventi avversi farmaco-correlati, l'uso di farmaci potenzialmente inappropriati (*potentially inappropriate medication*, PIM) e il rischio di interazioni tra farmaci [6-9].

Non esiste in letteratura un "termine" univoco con cui viene indicata la politerapia, ma gli studi più recenti hanno riportato un aumento delle ADR, del rischio di ospedalizzazione e di mortalità nei soggetti anziani esposti ad un numero di farmaci uguale o superiore a 5 [10]. Anche se invecchiamento non è sinonimo di malattia, la prevalenza di multimorbilità e il consumo di farmaci aumentano inevitabilmente con l'avanzare dell'età. Recenti dati italiani mostrano che il 55% riceve mediamente da cinque a nove farmaci al giorno, e in particolare si stima che circa il 14% della popolazione anziana farebbe uso quotidiano addirittura di più di dieci farmaci [11].

La politerapia è spesso una conseguenza del tentativo di applicare le linee guida internazionali a soggetti anziani, trascurando il fatto che le evidenze disponibili sono di norma ottenute in studi clinici condotti su popolazioni ideali, ovvero più giovani e spesso senza patologie concomitanti e/o politerapia [12]. Ciò espone gli anziani all'uso di numerosi farmaci senza che sia chiaro il rapporto rischio/beneficio delle terapie prescritte, soprattutto in relazione alle possibili interazioni tra farmaci o con le patologie del paziente. L'esclusione delle fasce di età più avanzate dagli studi clinici comporta così che la prescrizione di un farmaco nei soggetti anziani sia spesso eseguita in assenza di evidenze scientifiche ottenute da rigorosi studi randomizzati.

Epidemiologia delle interazioni

Un'interazione tra farmaci si verifica quando la risposta alla somministrazione contemporanea di due o più farmaci è diversa da quella attesa sulla base degli effetti noti dei farmaci somministrati singolarmente, o più semplicemente quando gli effetti di un farmaco vengono modificati dalla presenza di un altro farmaco.

Se da un lato l'aspetto più noto del fenomeno interazioni è quello degli effetti negativi,

A fronte di una vasta letteratura relativa alle ADR, sono ancora pochi gli studi che hanno valutato l'impatto e il reale significato clinico delle interazioni tra farmaci.

dovuto alla diminuzione dell'effetto terapeutico di un farmaco o all'insorgenza di reazioni avverse, non va dimenticato che l'azione comune di molti farmaci è caratterizzata da interazioni utili in terapia. È così che in talune condizioni, quali la terapia immunosoppressiva, la chemioterapia, la terapia antibiotica o il trattamento dell'ipertensione arteriosa e dell'asma, è spesso consigliabile la deliberata somministrazione di farmaci che agiscono con differenti meccanismi d'azione al fine di potenziare l'efficacia terapeutica.

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che gli anziani hanno un rischio di sviluppare patologie iatrogene quasi doppio rispetto ai soggetti più giovani [13]. A fronte di una vasta letteratura relativa alle reazioni avverse da farmaco, sono ancora pochi gli studi che hanno valutato l'impatto e il reale significato clinico delle interazioni. La maggior parte degli studi fa infatti riferimento alle "potenziali" interazioni, raccolte a partire dalle cartelle cliniche ambulatoriali o ospedaliere su pazienti domiciliari o ospedalizzati. Inoltre, in relazione al contesto clinico in cui sono state studiate e agli strumenti utilizzati per la loro identificazione e valutazione, la frequenza delle potenziali interazioni varia dal 6% per quanto riguarda i pazienti "ambulatoriali" al 53% per quelli "istituzionalizzati", forse a seguito del fatto che gli anziani istituzionalizzati o ricoverati in reparti di lungodegenza sono in genere più "fragili", presentano un numero elevato di patologie croniche e sono conseguentemente sottoposti a complessi regimi terapeutici, peraltro non sempre necessari. Una revisione della letteratura che ha considerato i ricoveri ospedalieri e le visite al pronto soccorso causate da interazioni tra farmaci ha evidenziato come l'entità del problema sia in realtà molto ridotta rispetto alle interazioni potenziali, ma ha anche evidenziato come non sia trascurabile nella popolazione anziana, dove il tasso di ricovero per eventi correlati alle interazioni tra farmaci è di circa il 5% [14].

Interazioni a maggior rischio di reazioni avverse

In un soggetto anziano in politerapia, la valutazione del rischio interazioni tra farmaci è fondamentale per identificare i farmaci responsabili, i possibili effetti indesiderati e i parametri clinici da monitorare.

Un recente studio condotto sui dati della segnalazione spontanea italiana, raccolti tra il 1990 e il 2007, ha evidenziato che le interazioni più frequentemente responsabili di ospedalizzazione o con esito fatale sono quelle in cui sono coinvolti i FANS, gli antiaggreganti piastrinici e gli anticoagulanti orali in combinazione tra loro [15].

Per quanto concerne i pazienti ospedalizzati, particolare attenzione dovrebbe essere posta soprattutto alle fasi iniziali di un nuovo trattamento: è infatti stato osservato un aumentato rischio di ospedalizzazione dovuto a interazioni clinicamente rilevanti tra i pazienti anziani che vengono dimessi con interazioni generate durante il ricovero o in fase di dimissione e sulle quali non è stata posta la dovuta attenzione nell'aggiustamento dei dosaggi, nei monitoraggi richiesti o nella scelta dei principi attivi [16]. Ciò capita ad esempio per l'aggiunta di un calcio-antagonista, come l'amlodipina a soggetti in trattamento con statine (es. simvastatina, atorvastatina) metabolizzate dal CYP 3A4, senza riduzione della dose della statina o senza avviare un adeguato monitoraggio dei sintomi di miopatia e/o dei livelli di creatinichinasi e senza considerare la possibilità di sostituire simvastatina con altra statina non, o minimamente, metabolizzata dal CYP 3A4 come pravastatina o rosuvastatina.

Infine, è utile ricordare che non tutte le interazioni tra farmaci richiedono necessariamente la sospensione di uno dei due farmaci; molte volte può essere sufficiente un aggiustamento del dosaggio o delle modalità/tempi di somministrazione, in particolare per le interazioni che avvengono a livello dell'assorbimento gastrointestinale. Comunque è opportuno ricordare, di fronte ad un soggetto anziano in politerapia, il ruolo essenziale della valutazione del rischio di potenziali interazioni, al fine di identificare i potenziali farmaci responsabili, i possibili effetti indesiderati ed eventualmente i parametri clinici da monitorare.

Deficit cognitivo farmaco-indotto

Un altro aspetto che dovrebbe sempre essere valutato e monitorato nel paziente anziano in politerapia è rappresentato dalle combinazioni di farmaci con effetti anticolinergici, che possono indurre nel soggetto anziano effetti indesiderati a carico del sistema nervoso centrale come deficit cognitivo, confusione mentale, disorientamento, agitazione, vertigini e conseguente rischio di cadute. Numerose evidenze

Nell'anziano deficit cognitivi e disturbi comportamentali sono spesso associati all'uso di farmaci con effetti anticolinergici.

suggeriscono che deficit cognitivi e disturbi comportamentali sono frequentemente associati all'uso di farmaci con effetti anticolinergici e il rischio di effetti avversi sembra aumentare al crescere del numero di farmaci anticolinergici assunti. I pazienti anziani sono maggiormente sensibili all'azione di questi farmaci a causa di un'aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica e del numero di farmaci assunti. Tra i farmaci con effetti di tipo anticolinergico troviamo infatti farmaci con effetti anticolinergici primari, come gli antispastici del sistema gastrointestinale e genito-urinario, gli antiparkinsoniani e numerosi altri farmaci con effetti anticolinergici secondari come per esempio, warfarina, furosemide, digossina, atenololo, antidepressivi triciclici, paroxetina e quetiapina. In letteratura sono state proposte diverse scale per classificare i farmaci con effetti anticolinergici: questi strumenti sono basati sull'attività in vitro o sui possibili effetti avversi anticolinergici indotti. Una delle più recenti (*Anticholinergic Cognitive Burden scale* o *ACB scale*, **Tabella 2**) [17] include i farmaci con attività anticolinergica in grado di passare la barriera emato-encefalica e di produrre quindi effetti avversi sulla sfera cognitiva. I farmaci sono stati suddivisi in 3 classi, con un punteggio variabile da 1 a 3, a seconda dell'entità degli effetti cognitivi. La scala consente una valutazione del carico anticolinergico complessivo attraverso la somma algebrica dei punteggi dei farmaci inclusi. Studi recenti hanno evidenziato un'associazione positiva tra il crescere dei punteggi alla scala ACB e il grado di deficit cognitivo indotto nel paziente [18-19]. Se per farmaci come la warfarina o la digossina ci sono poche alternative disponibili, per farmaci come ACE-inibitori, antidepressivi, benzodiazepine e antipsicotici si dovrebbero preferire quei principi attivi che possiedono minori effetti anticolinergici, come ad esempio citalopram, sertralina e mirtazapina tra gli antidepressivi o alogperidolo e risperidone tra gli antipsicotici.

Tabella 2 Scala Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) (Modificata da Buostani et al, [17])

Score 1	Score 2	Score 3
Alprazolam	Amantadina	Amitriptilina
Aloperidolo	Alcaloidi della Belladonna	Atropina
Atenololo	Carbamazepina	Clorfeniramina
Bupropione	Ciclobenzaprina	Clorpromazina
Captopril	Ciproptadina	Clemastina
Clortalidone	Oxcarbapazepina	Clomipramina
Chinidina	Petidina	Clozapina
Cimetidina	Pimozide	Desipramina
Clorazepato		Difenidramina
Codeina		Flavoxato
Colchicina		Idroxizina
Diazepam		Imipramina
Digoxina		Nortriptilina
Dipiridamolo		Olanzapina
Disopiramide		Orfenadrina
Fentanil		Oxibutynina
Furosemide		Paroxetina
Fluvoxamina		Perfenazina
Idrocortisone		Promazina
Isosorbide		Prometazina
Loperamide		Propantelina
Metoprololo		Quetiapina
Morfina		Scopolamina
Nifedipina		Tioridazina
Prednisone		Tolterodina
Ranitidina		Trifluoperazina
Risperidone		Triesifenidile
Teofillina		Trimipramina
Trazodone		
Triamterene		
Warfarina		

I farmaci e i pazienti più a rischio di interazioni

I soggetti maggiormente a rischio di interazioni sono quelli che utilizzano più farmaci contemporaneamente.

Come riassunto in **Tabella 3**, i soggetti maggiormente a rischio di interazioni tra farmaci sono senza dubbio coloro che utilizzano più farmaci contemporaneamente [20, 21]; vi sono poi alcuni gruppi particolarmente a rischio che sono rappresentati dai pazienti con patologie croniche che necessitano di politerapie, i pazienti con insufficienza d'organo e gli anziani che risentono delle modificazioni indotte dall'età sui diversi meccanismi di bio-trasformazione dei farmaci e che spesso sono in trattamento con politerapie. Il rischio di interazioni aumenta inoltre quando vengono utilizzati farmaci che agiscono sullo stesso sito d'azione o sullo stesso distretto anatomico. In questi casi si può provocare un potenziamento o una riduzione dell'effetto di uno dei farmaci o lo sviluppo di reazioni avverse. Infine è utile ricordare i farmaci il cui indice terapeutico (ovvero il rapporto tra effetti terapeutici ed effetti tossici) è particolarmente piccolo e quindi sono estremamente sensibili ad interferenze con altri farmaci che ne possono alterare le concentrazioni plasmatiche.

Come valutare la rilevanza clinica delle interazioni tra farmaci

Per la valutazione della rilevanza clinica delle interazioni si può fare riferimento alle fonti di informazione disponibili applicando un adeguato sistema di rating.

Purtroppo, la maggior parte delle informazioni prodotte durante lo sviluppo di un farmaco sono poco utili per determinare la rilevanza e la gravità clinica delle interazioni tra farmaci. Le condizioni in cui normalmente le interazioni tra farmaci vengono studiate, solo raramente corrispondono al contesto clinico in cui, una volta commercializzato, il farmaco verrà utilizzato. La maggior parte delle conoscenze sull'uomo proviene infatti o da modelli sperimentali o da studi su volontari sani, in cui i farmaci vengono somministrati in dose unica e in situazioni molto diverse dalla realtà clinica di tutti i giorni [21].

Se non è ancora possibile disporre di un metodo sicuro e preciso per identificare, tra i numerosi "segnali" di potenziali interazioni, solo quelle importanti sul piano clinico, il medico deve comunque orientarsi e decidere sulla base delle evidenze ad oggi disponibili, tenendo ben presenti le categorie di pazienti e di farmaci a maggior rischio di interazioni (**Tabella 3**). È opportuno considerare con attenzione le situazioni e i pa-

Tabella 3 Principali fattori di rischio per interazioni tra farmaci

<i>Correlati al paziente</i>
<ul style="list-style-type: none"> - politerapia o esposizione a prescrizioni inappropriate - numero di medici che prescrivono farmaci al paziente - automedicazione (farmaci da banco), fitoterapici, integratori alimentari, alimenti (per esempio latte, succo di pompelmo), abuso di alcol - cambiamenti farmacocinetici e farmacodinamici correlati all'invecchiamento - presentazione atipica di malattie o disturbi come stato confusionale, cadute, incontinenza urinaria, deterioramento cognitivo, disabilità - malattie croniche o instabili (diabete, aritmie, epilessia, malattie autoimmuni, tumori, BPCO) - insufficienze d'organo (rene, fegato, cuore) - variabilità genetica (polimorfismi genetici)
<i>Correlati al farmaco</i>
<ul style="list-style-type: none"> - stretto indice terapeutico e tossicità dose-risposta (es.: digossina, ipoglicemizzanti orali, warfarin, antiaritmici, fenitoina, teofillina, antidepressivi triciclici, litio, antiepilettici) - farmaci che influenzano le funzioni vitali (es.: antidiabetici, anticoagulanti, analgesici oppioidi, antiaritmici) - inibitori e induttori degli enzimi metabolizzanti e trasportatori di membrana - combinazioni di farmaci che provocano nefrotossicità, disturbi elettrolitici, ipotensione, bradicardia, ritenzione idrica (es.: inibitori del sistema renina-angiotensina, diuretici, farmaci antinfiammatori non steroidei, antipertensivi, digossina, antagonisti dei recettori alfa-adrenergici) - combinazioni di farmaci con effetto sedativo additivo (es.: barbiturici, oppioidi, benzodiazepine, antistaminici) che possono provocare cadute, confusione, pneumopatie da aspirazione, apatia e incontinenza - combinazioni di farmaci con effetto anticolinergico (es.: antipsicotici, alcuni antiaritmici, alcuni antidepressivi triciclici, antistaminici, antiparkinsoniani, farmaci per l'incontinenza) - combinazioni di farmaci che provocano un inadeguato controllo di malattie metaboliche (es.: antidiabetici, beta-bloccanti, antipsicotici, corticosteroidi, antibatterici) - combinazioni di farmaci che possono indurre anemia o sanguinamenti (es.: antinfiammatori non steroidei, salicilati, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, anticoagulanti, corticosteroidi, alcuni antibatterici) - nuovi farmaci

zienti più a rischio: in particolare, si dovranno valutare: la presenza di specifici fattori di rischio, il dosaggio impiegato per ogni farmaco, le modalità di somministrazione, l'indice terapeutico, la durata della terapia, e dovrà essere considerata l'esistenza di segnalazioni di effetti indesiderati attribuibili a interazioni tra i farmaci [22, 23].

Per una valutazione della rilevanza clinica delle interazioni il medico può fare riferimento, in maniera critica, alle fonti di informazione disponibili, quali per esempio la scheda tecnica del farmaco, oppure testi o database computerizzati specifici, applicando un sistema di "rating" come quello riportato in **Figura 1**. Sebbene questi strumenti presentino ancora numerosi limiti e spesso generino un grosso "rumore di fondo" da cui è difficile cogliere i segnali più importanti, non vi è dubbio che rappresentano, se utilizzati correttamente, un utile supporto nel discriminare le interazioni di maggiore rilevanza clinica.

In questo processo di valutazione non si dovrà dimenticare che:

- la stessa malattia può mascherare o modificare le manifestazioni di una interazione;
- esiste una più o meno spiccata variabilità individuale nella risposta ai farmaci per fattori genetici o ambientali;
- l'effetto di un farmaco non è facilmente controllabile e, salvo poche eccezioni, non può venire misurato quantitativamente;
- il mancato riconoscimento di una interazione può dipendere anche da carenze conoscitive di chi prescrive i farmaci o da una mancata informazione di un evento avverso da parte del paziente.

Conclusioni

Nonostante l'esistenza di una vastissima letteratura al riguardo, è sempre più palese il disagio del medico di fronte al quesito se due o più farmaci possono interagire tra di loro e in questo caso quale sarà l'eventuale effetto clinico. Questo disagio non trova quasi mai una risposta univoca e assoluta, e, vista comunque la bassa frequenza di eventi avversi clinicamente rilevanti, può indurre il medico ad ignorare o a sottovalutare il problema.

Figura 1
Esempio di un sistema di "rating" per valutare la rilevanza clinica delle interazioni

Rating di gravità		Rating di documentazione clinica	
Maggiore	Potenzialmente a rischio di vita o in grado di causare un danno permanente	Definita	Ben documentata in trial clinici con adeguata metodologia
Moderata	Può causare un deterioramento clinico dello stato del paziente; sono richiesti ulteriori trattamenti o può essere necessario il ricovero in ospedale.	Probabile	Molto probabile ma non supportata da studi clinici
Minore	L'effetto è lieve senza significato clinico e senza alcuna necessità di ulteriore trattamento terapeutico.	Sospetta	Potrebbe verificarsi: si sono delle evidenze ma sono necessari altri studi di conferma
		Possibile	Potrebbe verificarsi: i dati disponibili sono limitati
		Improbabile	Dubbia: non vi sono dati consistenti o evidenze attendibili della capacità di produrre un effetto clinico

Rating cumulativo per la rilevanza clinica		
Rating	Motivazione	Comportamento
1	<i>Se il rischio di una interazione supera il beneficio atteso essa dovrebbe essere evitata</i>	Evitare del tutto l'associazione
2	<i>L'interazione può essere trattata/controllata con un attento monitoraggio dei risultati clinici o di laboratorio che ne permettono il riconoscimento: è così possibile effettuare modifiche appropriate del dosaggio o se necessario interrompere il trattamento</i>	Fare un adeguato monitoraggio dei parametri clinici o di laboratorio per ottenere un riconoscimento precoce
3	<i>E' talvolta possibile prescrivere i due farmaci aggiustando la dose del farmaco che è oggetto di interazione</i>	Modificare il dosaggio del farmaco oggetto dell'interazione
4	<i>L'interazione può essere evitata assumendo il farmaco oggetto dell'interazione almeno due ore prima o quattro ore dopo il farmaco precipitante: si permette in questo modo al farmaco di essere assorbito prima che si determini l'interazione con l'altro</i>	Allungare l'intervallo di tempo tra le dosi dei due farmaci
5	<i>L'interazione pur provocando alterazione dei parametri farmacologici non determina alcun segno clinico</i>	I due farmaci possono essere co-somministrati (fare però attenzione ai pazienti anziani, in politerapia o con insufficienze d'organo)

Quello che va assolutamente evitato è lasciare il paziente che assume numerosi farmaci abbandonato a se stesso, senza nessun consiglio o rassicurazione sulla razionalità, efficacia e sicurezza delle scelte terapeutiche e senza una rivalutazione periodica (almeno ogni 6 mesi) delle terapie in atto [24]. Un paziente ben informato sugli effetti e sui rischi legati alle terapie che sta assumendo è una importante fonte di informazioni per il medico stesso e una maggior garanzia di corretta aderenza alle terapie [20, 25]. Infine, è importante puntualizzare un ulteriore impegno per il medico, che è quello della segnalazione di eventuali interazioni clinicamente rilevanti attraverso il modulo ministeriale della segnalazione spontanea degli eventi avversi da farmaci. Molti medici continuano a sottovalutare l'importanza di segnalare ciò che giunge alla loro osservazione, facendo così perdere traccia di preziose informazioni che potrebbero contribuire a fare chiarezza o a definire in maniera più precisa la dimensione clinica del rischio iatrogeno e delle stesse interazioni.

Bibliografia

- [1] Moynihan R. Is your mum on drugs? *BMJ*. 2011; 343:d5184.
- [2] Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997; 315:1096-9.
- [3] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009; 41:67-76.
- [4] Lin CF, Wang CY, Bai, CH. Polypharmacy, aging and potential drug-drug interactions in outpatients in Taiwan. *Drugs Aging*. 2011; 28:219-225.
- [5] Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011; 9:364-77.
- [6] Hilmer SN, Gnjidic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85:86-98.
- [7] Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, et al. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54:1516-23.
- [8] Cruciol-Souza JM, Thomson, JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci*. 2006; 9:427-33.
- [9] Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther*. 2008; 33:141-51.
- [10] Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005; 17:123-132.
- [11] Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69:430-7.
- [12] Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005; 294:716-24.
- [13] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011; 365:2002-12.
- [14] Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, et al. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16:641-51.
- [15] Leone R, Magro L, Moretti U, et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf*. 2010; 33:667-75.
- [16] Pasina L, Djade CD, Nobili A, et al. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22:1054-60.
- [17] Boustani M, Campbell N, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008; 43:311-320.
- [18] Fox C, Richardson K, Maidment ID, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59:1477-83.
- [19] Pasina L, Djade CD, Lucca U, et al. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. *Drugs Aging*. 2013; 30:103-12.
- [20] Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007; 370:185-91.
- [21] Caccia S, Garattini S, Pasina S, Nobili A. Predicting the clinical relevance of drug interactions from pre-approval studies. *Drug Safety*. 2009; 32:1017-1039.
- [22] Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions. Benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care*. 2002; 40:1161-1171.
- [23] Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007; 41:674-80.
- [24] Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug induced disease. *Lancet*. 2000; 356:1339-43.
- [25] DePestel DD, DePestel JM, Walker PC. Impact of educational interventions to prevent drug interactions between fluoroquinolone or tetracycline antibiotics with polyvalent-cation supplements. *Hosp Pharm*. 2007; 42:841-845.