
INTERAZIONI TRA FARMACI IN CARDIOLOGIA

Elisabetta Volpi, Giuseppa Lo Surdo, Sara Tonazzini, Stefania Alduini, Stefania Biagini - UOC Farmacia ospedaliera, Fondazione toscana Gabriele Monasterio

Stefano Maffei - UOC Patologie mediche e chirurgiche del cuore, Fondazione toscana Gabriele Monasterio

Monica Baroni - Clinical risk manager, Fondazione toscana Gabriele Monasterio

Giuseppe Roberto, Ippazio Cosimo Antonazzo, Rosa Gini - Osservatorio di epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana

DOMANDA

Quanti pazienti hanno presentato interazioni farmaco-farmaco (DDI) alla dimissione da ricovero ospedaliero per patologie cardiovascolari in un ospedale toscano? Che impatto hanno avuto le DDI sulla salute di questi pazienti?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Le interazioni farmacologiche (DDI) rappresentano una speciale categoria di reazioni avverse ai farmaci e sono definite come l'influenza farmacocinetica o farmacodinamica di un farmaco sull'effetto degli altri farmaci. Questa interazione indesiderata può portare alla riduzione dell'efficacia della terapia o indurre tossicità [1].

In letteratura è riportato che complessivamente circa l'1% dei pazienti manifesta una reazione avversa ai farmaci dovuta ad una interazione farmacologica durante un ricovero ospedaliero e il 17% di tutte le ADR nei pazienti ospedalizzati possono essere attribuite a DDI [2].

Molti studi hanno inoltre mostrato che circa il 60% dei pazienti presenta almeno una DDI nelle prescrizioni farmacologiche alla dimissione da ricovero ospedaliero [3-4].

Tali interazioni si presentano più frequentemente in pazienti che hanno avuto un ricovero ospedaliero con comorbidità, frequenti modifiche della terapia farmacologica e terapie farmacologiche croniche concomitanti, che prendono il nome di *polypharmacy* [5].

La *polypharmacy* è definita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità come “la somministrazione contemporanea di più farmaci o la somministrazione di un numero eccessivo di farmaci” ed è una condizione frequentemente rilevata in ambito ospedaliero ed in particolare nel paziente anziano.

In occasione di un ricovero ospedaliero la valutazione di potenziali DDI dovrebbe essere uno step necessario alla luce del fatto che frequentemente vengono impostati regimi terapeutici più complessi e possono essere modificate dose o principi attivi.

Nel complesso, le DDI sono di particolare importanza sia per i pazienti che per i clinici in quanto possono causare conseguenze che vanno dagli effetti indesiderati,

alla riduzione di efficacia di uno dei due farmaci o la comparsa di patologie farmaco-correlate, come anche alla morte del paziente [6].

Infine è stato osservato che molte di queste interazioni risultano evitabili [7], tuttavia la loro prevenzione rimane complessa poiché il numero di farmaci potenzialmente in grado di interagire è elevato e gli strumenti che consentono di identificarli sembrano difficili da integrare nella pratica clinica [8-9].

Considerando infatti che i dati sulle segnalazioni di farmacovigilanza in relazione ad eventuali DDI sono di solito scarsi e i sistemi computerizzati finalizzati ad allertare il medico prescrittore in caso di eventuale interazione farmacologica sono di solito scarsamente diffusi, specialmente a livello ospedaliero, il presente studio si è posto l'obiettivo di andare ad effettuare una revisione sistematica della terapia farmacologica condotta dal farmacista per valutare l'impatto della problematica delle interazioni in una popolazione di pazienti adulti con patologie cardiovascolari.

Lo scopo della presente analisi è stato quindi quello di stimare il numero di pazienti esposti a DDI potenzialmente rilevanti ed elencare le DDI più frequenti nelle prescrizioni alla dimissione da ricovero ospedaliero in una popolazione di pazienti con patologie cardiovascolari. E' stata inoltre descritta la rilevanza clinica dell'interazione ed è stato osservato in maniera retrospettiva se in un periodo successivo alla dimissione di 3 mesi si sia verificato negli stessi pazienti un evento avverso correlabile con l'interazione rilevata.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Sono stati inclusi nella presente analisi tutti i pazienti adulti dimessi dal reparto di Patologie Mediche e Chirurgiche del Cuore dell'Ospedale del Cuore, sede della Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, nel periodo compreso tra Dicembre 2017 e Dicembre 2018, che presentavano nella terapia alla dimissione almeno 2 farmaci. In questo studio sono stati inclusi 2.715 pazienti e sono state analizzate 16.283 prescrizioni di farmaci alla dimissione, con una media di 6 farmaci per paziente (Tabella 1).

Qualora un paziente sia stato ricoverato durante il periodo di studio in ospedale più di una volta, il paziente ha contribuito allo studio più volte.

Ovviamente, ogni DDI può avere una diversa rilevanza clinica e non sono tutte ugualmente pericolose o dannose per la salute, quindi nel presente studio sono state classificate su una scala di gravità potenziale crescente di quattro punti che vanno dal danno potenziale minore a quello maggiore. Per questo studio abbiamo focalizzato la nostra attenzione sull'estremo superiore, vale a dire sulle interazioni classificate come "moderate" o "gravi".

In particolare le interazioni "moderate" si rilevano qualora i farmaci possano essere combinati, tenendo presente che il farmaco A può modificare l'efficacia del farmaco

B e tale influenza può essere controllata mediante l'aggiustamento della dose per singola somministrazione e/o degli orari previsti per l'assunzione dei farmaci stessi (i.e. concentrazione plasmatica dei farmaci). Diversamente, le interazioni definite "gravi" sono rappresentate da combinazioni di farmaci che di solito dovrebbero essere evitate, in quanto possono portare a gravi conseguenze per il paziente, come gravi effetti avversi o mancanza di effetti terapeutici.

Le potenziali DDI sono state identificate da un sistema computerizzato, utilizzando il database di interazione online sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri [10].

Nella **Tabella 1** è possibile osservare che tra i 2.715 pazienti inclusi nello studio, 624 (23%) sono stati esposti ad almeno una potenziale DDI. Tra questi ultimi, 362 pazienti sono stati dimessi con una interazione (58%), 143 pazienti con due interazioni (22,9%), 59 pazienti con tre interazioni (9,5%) e 60 sono stati esposti a quattro o più DDI (9,6%). In totale le interazioni registrate sono state 1.108. Tra queste 834 DDI (75,3%) sono state classificate come *moderate* e 274 (24,7%) come *gravi*. Tra i pazienti esposti ad almeno una DDI, il numero medio di DDI per paziente era 1,8 (range di interazioni rilevate 1-11).

Tabella 1
Pazienti osservati e interazioni farmacologiche (DDI)

Pazienti (n)	2715
Pazienti con DDI (n, %)	624 (23%)
Età (media)	70,6
N. di farmaci prescritti alla dimissione (n, media)	16283 (6)
Pazienti con 1 DDI (n, %)	362 (13,3%)
Pazienti con 2 DDI (n, %)	143 (5,3%)
Pazienti con 3 DDI (n, %)	59 (2,2%)
Pazienti con più di 3 DDI (n, %)	60 (2,2%)
DDI	
Totale DDI (n)	1108
DDI Moderate (n, %)	834 (75,3%)
DDI Gravi (n, %)	274 (24,7%)
N. di DDI per paziente	1,8

Osservando la **Tabella 2** è possibile notare che nel sottogruppo di pazienti che presentavano almeno una interazione, all'aumentare del numero di farmaci prescritti

alla dimissione aumenta il numero di DDI rilevate e che oltre la metà dei pazienti osservati presenta un numero di farmaci superiore a 8.

Tabella 2**Correlazione tra numero di farmaci prescritti alla dimissione e numero di DDI**

n. di farmaci alla dimissione	Età media	n. di pazienti (%) (n=624)	n. di DDI (%) (n=1108)	n. medio di DDI per paziente
≤4	63,1	20 (3,2%)	21 (1,9%)	1,0
5-7	67,2	161 (25,8%)	229 (20,7%)	1,4
8-10	72,3	238 (38,1%)	402 (36,3%)	1,7
>10	72,1	205 (32,8%)	456 (41,1%)	2,2

Nelle **Tabelle 3 e 4** sono elencate le interazioni farmacologiche *severe e moderate* più frequentemente osservate nella popolazione di studio e sono riportati i possibili effetti avversi che tali DDI possono causare.

Tabella 3**Descrizione DDI severe più frequenti**

Farmaco 1	Farmaco 2	n. di DDI (%) (n=274)	Possibile effetto
Furosemide	Paroxetina	47 (17,1%)	Severa iponatriemia; Aumentato rischio di cardiotossicità (prolungamento intervallo QT e arresto cardiaco).
Furosemide	Sertralina	37 (13,5%)	Severa iponatriemia; Aumentato rischio di cardiotossicità (prolungamento intervallo QT e arresto cardiaco).
Omeprazolo	Clopidogrel	21 (7,7%)	Riduzione dell'attività antiaggregante piastrinica del Clopidogrel dovuta all'inibizione della sua attivazione metabolica mediata dal PPI (inibitore pompa protonica).
Furosemide	Citalopram	20 (7,3%)	Severa iponatriemia; Aumentato rischio di cardiotossicità (prolungamento intervallo QT e arresto cardiaco).
Ibuprofene	Acido acetilsalicilico (ASA)	17 (6,2%)	Antagonismo dell'effetto antiaggregante piastrinico dell'ASA (basso dosaggio); Effetto irritante additivo a carico del tratto gastrointestinale.

Dei 624 pazienti con almeno una DDI, erano disponibili dati di follow-up per 593 (95,0%) tramite i flussi informativi disponibili presso l'Agenzia regionale di sanità della Toscana. Tra questi 144 pazienti (24,3%) hanno avuto almeno un evento clinico avverso entro 3 mesi dalla dimissione. Sono stati registrati un totale di 212 eventi

(ricoveri = 179; accessi in pronto soccorso = 33). Per circa il 12% di questi eventi, la causa del ricovero o dell'accesso al pronto soccorso è stata ritenuta potenzialmente associata a una DDI.

Tabella 4
Descrizione DDI moderate più frequenti

Farmaco 1	Farmaco 2	n. di DDI (%) (n=834)	Possibile effetto
Warfarin	ASA	85 (10,2%)	Aumento del rischio di carenza di Fattore II ed emorragia associata al warfarin
Spironolattone	Ramipril	45 (5,4%)	Iperkaliemia; Aumento del rischio di insufficienza renale indotto dall'ACE inibitore
Warfarin	Amiodarone	40 (4,8%)	Aumento della concentrazione ematica di warfarin con alto rischio emorragico
Paroxetina	ASA	30 (3,6%)	Aumento del rischio di eventi emorragici
Simvastatina	Warfarin	30 (3,6%)	Aumento dell'effetto anticoagulante del warfarin

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Oltre il 20% dei nostri pazienti è stato dimesso con almeno un'interazione (moderata o grave) e all'interno di questo gruppo, i pazienti sono stati esposti a quasi 2 interazioni (in media 1,8 DDI per paziente).

Il numero medio di DDI per paziente aumenta con l'aumentare del numero di farmaci prescritti alla dimissione e una parte considerevole dei pazienti osservati nel breve follow-up ha avuto un evento avverso che potrebbe essere stato dovuto a DDI.

Analizzando il dettaglio dei farmaci coinvolti nelle DDI, abbiamo osservato che l'interazione grave più frequente è stata la combinazione di alcuni farmaci antidepressivi con un farmaco diuretico (SSRI con Furosemide) una interazione associata ad un aumentato rischio di cardiotossicità, che pertanto costituisce un rischio su cui porre particolare attenzione in una popolazione di pazienti con patologie cardiovascolari.

Riferimenti bibliografici

1. Moura C, Acurcio F, Belo N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2009; 12: 266-72.
2. Krahenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krahenbuhl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf* 2007; 30: 379-407.
3. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 773-8.

4. Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Boger RH. Drug–drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 504–13.
5. Zwart-van-Rijkom JEF, Uijtendaal EV, Ten Berg MJ, Van Solinge WW, Egberts ACG. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 187-193.
6. Juurlink, D., Mamdani, M., Kopp, A., Laupacis, A. and Redelmeier, D. (2003) Drug–drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 289: 1652–1658.
7. Seymour, R. M., and Routledge, P. A. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 12, 485–494. doi: 10.2165/00002512-199812060-00006
8. Payne, T. H., Hines, L. E., Chan, R. C., Hartman, S., Kapusnik-Uner, J., Russ, A. L., et al.. Recommendations to improve the usability of drug-drug interaction clinical decision support alerts. *J. Am. Med. Inform. Assoc. JAMIA* 22, 1243–1250. doi: 10.1093/jamia/ocv011
9. Zheng, W. Y., Richardson, L. C., Li, L., Day, R. O., Westbrook, J. I., and Baysari, M. T. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 74, 15–27. doi: 10.1007/s00228-017-2357-5.
10. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I, Monesi L, Cucchiani R, Bortolotti A, Fortino I, Merlino L, Walter Locatelli G, Giuliani G. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(4): 377–386.