

# Appropriatezza prescrittiva: l'esperienza degli anticoagulanti orali

Cristina Rossi, Loredana Donetti, Elisa Albini, Luisella Ferrari, Patrizia Brini

Dipartimento di Assistenza Farmaceutica, ASL 13 Novara

**Riassunto:** L'uso simultaneo di più farmaci è spesso essenziale per il raggiungimento del risultato terapeutico desiderato o per il trattamento di più patologie. Tuttavia, la terapia con più farmaci espone il paziente a interazioni che possono determinare un'alterata azione dei farmaci stessi, il fallimento terapeutico o la comparsa di effetti collaterali. Errori di terapia, dovuti all'inappropriatezza delle prescrizioni, negano al paziente il diritto di ricevere una cura sicura ed efficace. Utile e necessaria diventa una dettagliata indagine sulle prescrizioni dei farmaci effettuate dagli specialisti ospedalieri all'atto della dimissione, sulla base dei profili di rischio e, in particolare, in termini di interazioni farmacologiche. Lo strumento per attuarla viene fornito al farmacista ospedaliero dalla Legge n. 405/2001, e per mezzo della banca dati MICROMEDEX è possibile evidenziare e classificare le interazioni tra gli anticoagulanti orali e uno o più principi attivi prescritti simultaneamente. L'analisi delle prescrizioni, prima della consegna della terapia, evidenzia associazioni di farmaci con possibili interazioni di natura farmacocinetica, molte delle quali possono essere corrette con un semplice aggiustamento dei dosaggi dei principi attivi. Dalle esperienze svolte, risulta che un'adeguata informazione al paziente e al prescrittore è indispensabile per evitare spiacevoli interazioni tra farmaci.

**Parole chiave:** multifarmacoterapia, appropriatezza prescrittiva, interazioni farmacologiche, informazione.

## Introduzione

L'uso contemporaneo di farmaci è spesso essenziale per il raggiungimento del risultato terapeutico desiderato o per il trattamento di patologie concomitanti, ma la polifarmacoterapia espone il paziente a interazioni che possono tradursi in un'alterata azione dei farmaci stessi, in fallimento terapeutico o nella comparsa di effetti collaterali.

Alcune categorie di pazienti, per fattori socio-economici o per problemi fisiologici correlati all'età, possono trovarsi in condizioni di salute critiche. I pazienti geriatrici, rispetto alle altre categorie, assumono una maggiore quantità di farmaci e le interazioni farmacologiche rappresentano la più frequente causa di eventi avversi, provocando ospedalizzazioni e prolungamento della durata della degenza. È stato stimato che il 6-30% di tutte le Adverse Drug Reactions (ADR) è causato da un'interazione tra farmaci<sup>1</sup>.

In alcuni casi, i medici possono sfruttare le interazioni per aumentare l'efficacia del trattamento in alcune patologie (epilessia, ipertensione); tuttavia, in molti altri casi i pazienti sono esposti a inutili rischi<sup>2</sup>. Poiché molte delle interazioni sono prevedibili, potrebbero essere evitate se chi prescrive fosse a conoscenza della farmacologia clinica dei farmaci coinvolti o sapesse come comportarsi e cosa fare per ridurre la possibilità che si verifichi un evento avverso<sup>3,4</sup>.

**Abstract:** *Appropriate drug prescription: experience of oral anti-coagulants.*

Using several drugs at the same time is often necessary for the desired therapy or treating diseases simultaneously. However, this increases the risk of them interacting with each other. It can also change the way the drug works, reduce its efficacy and cause adverse effects. Having the wrong prescription denies the patient the right to safe an effective medical care. Determining which prescription to apply in terms of risk and, especially, drug interactions, proved to be very useful and the procedure for putting this into practice is represented by the national act N. 405/2001. Using the MICROMEDEX data bank allows to point out and classify interactions between oral anticoagulants and other medicines. Analysing prescriptions before drug distribution, make it possible to know the different pharmacokinetic effects due to drug interaction. The most of which can be avoided by simply adjusting the drug dosage. Hence, the best way to reduce drug interactions requires a professional, and providing adequate information to both patients and medical staff.

**Key words:** multi-drug therapy, appropriate drug prescription, drug interactions, information.

- evitare del tutto l'interazione, se il rischio supera il beneficio;
- modificare la dose del farmaco oggetto dell'interazione;
- allungare l'intervallo di tempo tra le dosi;
- eseguire un adeguato monitoraggio del paziente per ottenere un riconoscimento precoce.

Sono state descritte più di 2000 interazioni tra farmaci, ma il numero di quelle clinicamente rilevanti è notevolmente più basso e, inoltre, non tutte le interazioni potenziali, in seguito alla variabilità biologica, sono reali, cioè si verificano in tutti gli individui. Generalmente sono coinvolti farmaci con un basso indice terapeutico, come gli anticoagulanti orali, e farmaci che causano una induzione (o una inibizione) del metabolismo di altri principi attivi. Rivestono un ruolo importante anche fattori di rischio legati al paziente quali:

- età avanzata;
- presenza di patologie concomitanti;
- capacità di metabolizzazione dei farmaci, che è soggetta a influenze genetiche.

Il crescente numero di indicazioni per la terapia anticoagulante orale (TAO) ha evidenziato problemi associati alla gestione di terapie a lungo termine. Gli anticoagulanti orali sono ampiamente utilizzati e le interazioni con altri farmaci sono la causa più frequente delle

variazioni del loro effetto. Pregiudizievole sono soprattutto quelle che conducono a un potenziamento, amplificando il rischio di emorragie.

L'uso dei farmaci in sicurezza e secondo i criteri dell'Evidence-Based Medicine (EBM) è una materia in costante evoluzione che richiede programmi di formazione continua da parte degli operatori sanitari, un attento monitoraggio delle prescrizioni, un'attività d'informazione e la comunicazione del rischio, trasferita in maniera comprensibile anche ai pazienti.

Errori di terapia, che scaturiscono dall'inappropriatezza delle prescrizioni, negano al paziente il diritto di ricevere una cura sicura ed efficace. Da qui prende spunto questo studio che ha come obiettivo la valutazione della qualità delle prescrizioni dei farmaci effettuate dagli specialisti ospedalieri all'atto della dimissione, sulla base dei profili di rischio e, in particolare, in termini di interazioni farmacologiche.

## Materiali e metodi

Considerata la numerosità, complessità e pericolosità delle interazioni che coinvolgono gli anticoagulanti orali, si rende necessario un attento controllo delle terapie concomitanti prescritte ai pazienti in TAO. Un utile strumento per effettuarlo è stato fornito al farmacista ospedaliero dalla Legge n. 405/2001<sup>5</sup>.

L'ASL 13 di Novara comprende tre Presidi Ospedalieri (Arona, Borgomanero e Galliate), con complessivi 550 posti letto<sup>6,7</sup>. La Farmacia Ospedaliera è unica e sita nel Presidio di Borgomanero. Nella nostra ASL è stata attivata sin dal 1° settembre 2001 una procedura per la distribuzione diretta dei farmaci erogabili da parte del SSN. Lo specialista della Struttura dimettente compila una scheda prescrittiva appositamente predisposta, sulla quale vengono indicati i dati anagrafici del paziente, la diagnosi e la terapia da seguire a domicilio.

Successivamente la scheda viene inviata alla Farmacia dove il farmacista valuta l'appropriatezza della prescrizione, con particolare attenzione alle interazioni farmacologiche, e l'erogabilità a carico del SSN.

I farmaci prescritti, in apposito confezionamento personalizzato ed etichettati, vengono poi inviati alla Struttura dimettente o consegnati direttamente al paziente.

Sono state analizzate tutte le prescrizioni pervenute alla Farmacia dalla Struttura Complessa (SC) di Cardiologia del Presidio Ospedaliero di Borgomanero dal 1° gennaio 2003 al 30 giugno 2004. Per le schede pervenute nel corso del 2003 è stata effettuata una valutazione a posteriori delle interazioni eventualmente presenti, mentre nel corso del primo semestre del 2004 le interazioni sono state rilevate direttamente in sede di analisi della prescrizione prima della dispensazione dei farmaci agli utenti, in modo tale da poterle comunicare tempestivamente ai prescrittori.

I dati sono stati archiviati in un database creato con il programma Microsoft Access, i cui campi sono stati individuati al fine di caratterizzare il campione incluso ed

evidenziare la presenza, la tipologia e la severità di associazioni di farmaci potenzialmente interagenti.

Sono state registrate le seguenti informazioni:

- struttura;
- nome e cognome del paziente;
- sesso ed età;
- patologia che ha causato la visita ambulatoriale o il ricovero e in quest'ultimo caso è stata annotata anche la data della dimissione;
- numero totale dei farmaci prescritti;
- numero dei farmaci potenzialmente interagenti;
- anticoagulante prescritto con relativo dosaggio e posologia;
- farmaci interagenti con relativo dosaggio e posologia;
- tipologia dell'interazione;
- severità dell'interazione.

Grazie all'utilizzo della banca dati MICROMEDEX(R) Healthcare Series è stato possibile evidenziare e valutare le interazioni tra gli anticoagulanti orali e uno o più principi attivi con essi prescritti. Le interazioni sono state classificate, per quel che concerne la severità, in maggiori, moderate e minori. Successivamente le medesime interazioni sono state analizzate sotto il profilo della tipologia (farmacocinetica, farmacodinamica, mista o sconosciuta) e del probabile meccanismo.

## Risultati

Durante il periodo considerato, dalla SC di Cardiologia sono stati dimessi 842 pazienti; a 390 è stato prescritto un anticoagulante orale oggetto dello studio. L'analisi delle prescrizioni ha permesso la caratterizzazione del campione dei pazienti, che appare costituito da 215 uomini, di età media di 69 anni, e 175 donne, di età media di 74 anni.

Si tratta di una popolazione anziana, ricoverata o seguita ambulatorialmente per alterazioni del ritmo cardiaco, patologie ischemiche delle arterie coronarie e controlli del generatore pacemaker.

Il 94% dei pazienti considerati ha avuto una pluriprescrizione; spesso questi pazienti vengono trattati per malattie concomitanti e ciò può chiarire come le interazioni farmacologiche possano costituire un problema importante che moltiplica gli effetti indesiderati di terapie altrimenti ben tollerate.

Esiste una relazione diretta tra l'invecchiamento e il numero di farmaci assunti contemporaneamente (Figura 1).

Circa 20 pazienti, di età superiore a 75 anni, hanno ricevuto una prescrizione con 12 molecole. La maggior parte dei pazienti assume contemporaneamente circa 5 principi attivi diversi e ha un'età media di 71 anni.

Dall'elaborazione dei dati (Figura 2) è emerso che 149 schede presentano associazioni di farmaci potenzialmente interagenti con i principi attivi in studio. Il 38% dei pazienti con pluriprescrizione, dunque, è stato esposto a un potenziale rischio di incidenti trombotici o

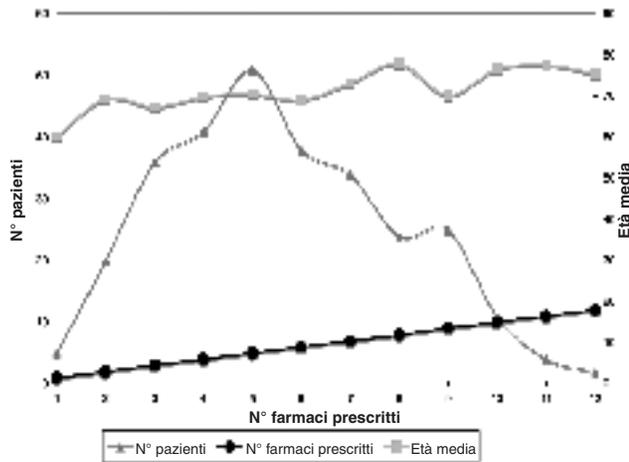


Figura 1. Correlazioni pluriprescrizione/età.

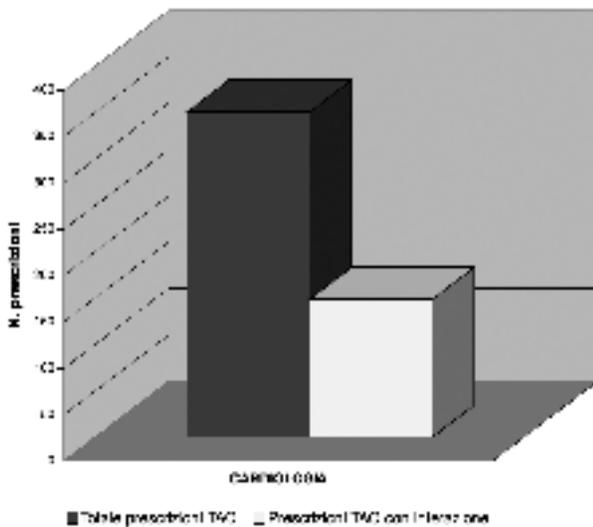


Figura 2. Rapporto tra il totale delle prescrizioni di TAO e quelle in cui sono state rilevate interazioni.

emorragici con la conseguente necessità di un più frequente controllo dell'INR (International Normalized Ratio). I pazienti anziani sono più vulnerabili agli effetti collaterali dovuti a interazioni farmacologiche, in quanto spesso con l'età si manifesta una riduzione della funzionalità renale ed epatica.

La Figura 3 evidenzia le interazioni tra l'anticoagulante orale e uno o più principi attivi co-prescritti. È possibile osservare come la maggior parte delle interazioni coinvolgano un singolo principio attivo. In 35 schede di dimissione è stata dimostrata la presenza di 2 farmaci potenzialmente interagenti e solo in 11 sono 3 i principi attivi che possono determinare variazioni nella farmacocinetica e/o farmacodinamica delle molecole in studio.

Il warfarin di impiego clinico consiste in una miscela racemica caratterizzata da uguali aliquote di due enan-

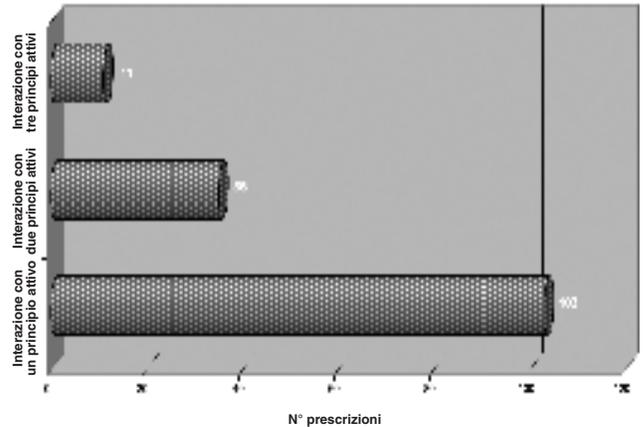


Figura 3. Interazioni tra l'anticoagulante ed uno o più principi attivi co-prescritti.

tiomeri: S-warfarin levogiro è 5 volte più potente di R-warfarin destrogiro. Gli enzimi microsomiali epatici lo metabolizzano e l'S-enantiomero viene inattivato più velocemente<sup>8</sup>.

Dalla Tabella 1 si evince che il farmaco maggiormente co-prescritto con il warfarin è l'amiodarone cloridrato. Questo antiaritmico interagisce con il warfarin rallentandone il metabolismo, con un rischio incrementato di effetti avversi dose-dipendenti. L'aggiustamento della dose di warfarin può prevenire gli accidenti emorragici e l'aumento del tempo di protrombina, dovuti all'inibizione enzimatica prodotta dal farmaco co-somministrato<sup>9</sup>. L'amiodarone esercita un'inibizione non stereoselettiva, coinvolgendo il metabolismo di entrambi gli enantiomero<sup>10</sup>. Pregiudizievole sono anche le interazioni con allopurinolo, chinoloni (ciprofloxacina, norfloxacina), macrolidi (claritromicina), fluoxetina, omeprazolo, rabeprazolo, propafenone, ranitidina, tamoxifene, fluvastatina e simvastatina che causano un aumento del tempo di protrombina (PT), rendendo necessario il monitoraggio dell'INR.

I macrolidi inibiscono i citocromi P450 3A4 e 1A2 responsabili del metabolismo di entrambi gli enantiomeri<sup>11</sup>. La fluoxetina inibisce il citocromo CYP2C9, l'isoenzima responsabile della trasformazione metabolico-ossidativa dell'isomero più potente S-warfarin, e inoltre spiazza il warfarin legato all'albumina con aumento della quota libera<sup>12,13</sup>.

La concomitante assunzione dell'anticoagulante con l'omeprazolo determina un debole aumento dei livelli plasmatici dell'isomero meno potente R-warfarin. L'interazione è dovuta a un'inibizione stereoselettiva del metabolismo epatico di tale enantiomero<sup>14</sup>.

Studi precedenti al 1999 suggerivano assenza di interazione del rabeprazolo con farmaci metabolizzati dal CYP2C9<sup>15</sup>; nel 2002 viene ribadita la presenza di interazioni tra warfarin e l'intera classe degli inibitori di pompa protonica<sup>16</sup>. Tra gli H2-antagonisti la ranitidina ha un'interazione farmacocinetica<sup>17</sup>, quindi in pazienti che presentano un tempo di protrombina instabile è consi-

Tabella 1. Interazioni con warfarin emerse dall'analisi delle singole prescrizioni.

Farmaci interagenti	Numero prescrizioni	Severità	Probabile meccanismo
Allopurinolo	12	moderata	–
Amiodarone	29	moderata	Riduzione del metabolismo del warfarin
Ciprofloxacina	2	moderata	–
Claritromicina	3	moderata	Inibizione del metabolismo del warfarin
Fluoxetina	1	moderata	Inibizione del metabolismo del warfarin
Fluvastatina	1	moderata	–
Levofloxacina	1	moderata	–
Levotiroxina	5	moderata	Incremento del metabolismo dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti
Norfloxacina	1	moderata	–
Omeprazolo	9	moderata	Riduzione del metabolismo del warfarin
Propafenone	1	moderata	Riduzione del metabolismo del warfarin
Rabeprazolo	4	moderata	–
Ranitidina	5	moderata	Riduzione del metabolismo del warfarin
Simvastatina	7	moderata	Competizione per il metabolismo mediato dal citocromo P450 3A4
Spironolattone	4	moderata	Concentrazione dei fattori della coagulazione indotta dalla diuresi
Tamoxifene	1	<b>maggior</b>	–
Tamsulosina	3	moderata	–
Telmisartan	1	moderata	–

gliato l'impiego di famotidina e nizatidina, potenzialmente meno pericolose in co-somministrazione con warfarin<sup>18-20</sup>.

Simvastatina e warfarin competono per lo stesso enzima microsomiale epatico il CYP3A4. Pertanto è necessario monitorare oltre all'INR anche i livelli di creatina chinasi (CK) per prevenire eventuali effetti collaterali dovuti all'inibizione del metabolismo della statina, quali rabdomiolisi e miopatia<sup>21</sup>. Anche la tamsulosina è substrato del CYP 450 e richiede un monitoraggio di effetti avversi quali ipotensione posturale, capogiri ed episodi di sincope<sup>22</sup>.

Spironolattone e telmisartan riducono l'effetto anticoagulante del warfarin. Il meccanismo proposto per l'interazione tra spironolattone e warfarin consiste nella concentrazione dei fattori della coagulazione indotta dalla diuresi<sup>23</sup>.

Le potenziali interazioni causate dai farmaci co-prescritti con l'acenocumarolo sono di tipo farmacocinetico e portano a un potenziamento dell'attività anticoagulante (Tabella 2). Particolare attenzione bisogna porre nella prescrizione di acido acetilsalicilico. I salicilati hanno un effetto ipoprotrombinico diretto, causano spiazzamento dell'acenocumarolo dal legame con le proteine plasmatiche e inibiscono l'aggregazione piastrinica<sup>24</sup>. L'interazione con l'amoxicillina può essere determinata da un'alterazione della microflora intestinale, responsabile della biosintesi della vitamina K, o da una inibizione del metabolismo dell'anticoagulante<sup>25</sup>.

L'82% delle interazioni rilevate dall'analisi delle prescrizioni sono di natura farmacocinetica e si manifestano soprattutto a livello della distribuzione (competizione per il legame con le proteine plasmatiche) e del metabolismo (inibitori enzimatici) dei farmaci (Figura 4).

Le interazioni di tipo farmacodinamico rappresentano il 3% del totale e si verificano tra farmaci che hanno un sinergismo d'azione, agendo sullo stesso sistema fisiologico (anticoagulanti orali e antiaggreganti piastrinici) o tra farmaci che con il loro meccanismo interferiscono con il processo della coagulazione.

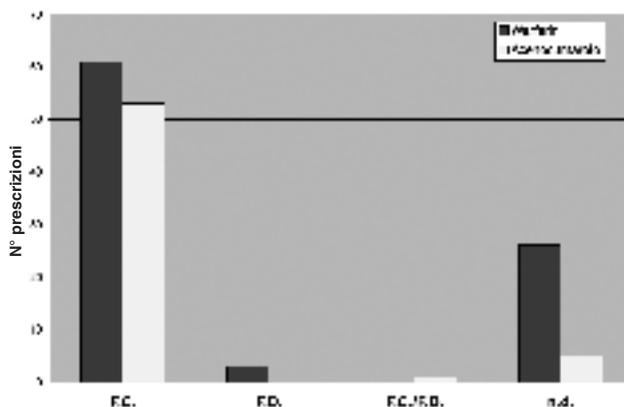


Figura 4. Tipologia delle interazioni rilevate.

Tabella 2. Interazioni con acenocumarolo emerse dall'analisi delle singole prescrizioni.

Farmaci interagenti	Numero prescrizioni	Severità	Probabile meccanismo
Aspirina	2	<b>maggior</b>	Ipoprotrombinemia, inibizione dell'aggregazione piastrinica, spiazzamento dell'acenocumarolo dalle proteine plasmatiche
Amiodarone	43	moderata	Riduzione del metabolismo del warfarin
Amoxicilina-clavulanato	3	moderata	–
Fluconazolo	1	<b>maggior</b>	Riduzione del metabolismo del warfarin
Levotiroxina	8	moderata	Incremento del metabolismo dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti
Tamoxifene	2	<b>maggior</b>	–



giore attenzione alla propria salute e parallelamente devono trasmettere che, seppur consapevoli della possibilità di interazioni, le decisioni intraprese nella definizione delle terapie sono fondate sulla valutazione dei rischi e dei benefici della co-somministrazione di farmaci diversi.

Negli ultimi 40 anni, sono stati pubblicati più di 15.000 articoli sulle interazioni tra farmaci, e ogni anno il numero di tali pubblicazioni aumenta. È difficile che un medico riesca a memorizzare tutte queste informazioni. Pertanto la Farmacia, sulla base delle analisi delle prescrizioni effettuate, fornisce periodicamente agli specialisti ospedalieri revisioni della letteratura più aggiornata sui meccanismi delle interazioni più frequentemente rilevate. Quindi, una volta appreso che due farmaci possono interagire, i prescrittori sono in grado di valutare come comportarsi e che cosa fare per ridurre la probabilità che si verifichi un evento avverso.

A partire dal gennaio 2004, la Farmacia svolge una azione di controllo sulle possibili interazioni prima della consegna della terapia al paziente. In tal modo, l'attività di distribuzione dei farmaci alla dimissione diventa occasione per il farmacista di evitare che il paziente venga esposto ai rischi causati da interazioni e di segnalarle tempestivamente ai prescrittori, al fine di migliorare la qualità dell'assistenza.

## Bibliografia

1. Classen DC, et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991; 266: 2847-51.
2. Routledge PA, Thomas A. Le interazioni tra farmaci nella pratica clinica. *Focus Bollettino di farmacovigilanza* 2003, 10, 34.
3. Hansten PD, et al. ORCA: OpeRational ClassificAction of drug interaction. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41: 161-5.
4. Peterson JF, Bates DW. Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41: 159-60.
5. Legge n. 405, 16 novembre 2001. *Gazzetta Ufficiale* n. 268 del 17.11.2001.
6. Brini P, et al. Distribuzione diretta del primo ciclo terapeutico: modalità operative e criticità del percorso. *Bollettino SIFO* 2003; 49: 43-50.
7. Brini P, et al. Distribuzione diretta di farmaci: una collaborazione tra farmacisti, medici specialisti, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. *Bollettino SIFO* 2004; 50; 3: 180-4.
8. Chai SJ, Macik BG. Improving the Safety Profile of Warfarin. *Semin Hematol* 2002; 39: 179-86.
9. Kerin NZ, et al.: The incidence, magnitude, and time course of the amiodarone-warfarin interaction. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1779-81.
10. O'Reilly RA: Warfarin metabolism and drug-drug interactions. *Adv Exp Med Biol* 1987; 214: 205-12.
11. Recker MW, Kier KL: Potential interaction between clarithromycin and warfarin. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 996-8.
12. Riesenman C: Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system: a critical appraisal. *Pharmacotherapy* 1995; 15(6 part 2): 84S-99S.
13. Product Information: Coumadin(R), warfarin sodium. Dupont Pharma, Wilmington, DE, 1999.
14. Sutfin T, et al.: Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 176-84.
15. Humphries TJ: A review of the drug-drug interaction potential of rabeprazole sodium based on CYP-450 interference or absorption effects. *World Congress, Vienna, Austria, 1999.*
16. Product Information: Aciphex(R), rabeprazole sodium. Eisai Co., Ltd., Teaneck, NJ, (PI revised 4/2002) reviewed 9/2002.
17. Product Information: Zantac(R), ranitidine. GlaxoSmith-Kline, Research Triangle Park, NC (PI revised 12/2002) reviewed 10/2003.
18. Sax MJ: Clinically important adverse effects and drug interactions with H2-receptor antagonists: an update. *Pharmacotherapy* 1987; 7(6 Pt 1): 110S-5S.
19. Smith SR, Kendall MJ: Ranitidine versus cimetidine: a comparison of their potential to cause clinically important drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 44-56.
20. Desmond PV, et al.: Decreased oral warfarin clearance after ranitidine and cimetidine. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 338-41.
21. Mogyorosi A, et al.: Rhabdomyolysis and acute renal failure due to combination therapy with simvastatin and warfarin. *J Intern Med* 1999; 246: 559-602.
22. Product Information: Flomax(R), tamsulosin hydrochloride. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT, 1999.
23. O'Reilly RA: Spironolactone and warfarin interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 198-201.
24. Serlin MJ, et al.: Interaction between diflunisal and warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 493-8.
25. Soto J, et al.: Probable acenocoumarol-amoxycillin interaction. *Acta Haematol* 1993; 90: 195-7.
26. Product Information: Diflucan(R), fluconazole. Roerig Division of Pfizer Inc, New York, NY, 1999.
27. Product Information: Nolvadex(R), tamoxifen citrate. Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, DE, 1999.