

UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN FARMACIA

Politerapia e interazioni farmacologiche nel paziente anziano: analisi farmacocinetica e farmacodinamica di un caso clinico

Relatore: Prof.ssa Nicoletta Marchesi

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di

Ferrero Laura

Anno Accademico 2025/2026

A tutti coloro che ho incontrato e incontrerò al banco,
affinchè la mia professione non si basi soltanto sul sapere,
ma soprattutto sul saper ascoltare

A nonna Lucia, nonna Adele e nonno Celestino

Sommario

Introduzione **1**

1. Le interazioni farmacologiche **2**

1.1 Analisi della popolazione 2

1.2 Tipologie di interazioni 2

1.3 Interazioni farmacocinetiche 3

1.4 Interazioni farmacodinamiche 6

1.5 Interazione farmaco-erbe 9

2. Il caso clinico **11**

2.1 Tiroide 11

2.2 Apparato cardiocircolatorio 14

2.3 Apparato Gastro-intestinale 16

2.4 Farmaci sedativi e rilassanti 18

2.5 Interventi chirurgici aggiuntivi 18

2.6 Integratori 19

3. Le interazioni farmacocinetiche **21**

3.1 Interazioni a livello della fase di assorbimento 21

3.1.1 Cenni fisiologici della Tiroide 21

3.1.2 Ipotiroidismo e terapie sostitutive 22

3.1.3 Il pH gastrico e gli inibitori di pompa protonica 23

3.1.4 Analisi retrospettiva della popolazione per lo studio di questa interazione 25

Influenza dell'alimentazione sull'assorbimento di Levotiroxina 30

3.2 Influenza dei lassativi osmotici sull'assorbimento dei farmaci 32

3.3 Interazioni in fase di metabolismo 34

4. Interazioni Farmacodinamiche **37**

4.1 Le benzodiazepine 37

4.1.2 Tolleranza e usi impropri di benzodiazepine 40
4.2 Oppioidi e benzodiazepine 41
4.2.1 La stipsi da oppioidi 42
4.3 La difficoltà nella gestione del dolore 43
4.4 ASA e Olmesartan 46
4.5 Duplicazione terapeutica di amlodipina 48

Conclusioni 50

BIBLIOGRAFIA 53

Ringraziamenti 59

Introduzione

Questo lavoro di tesi prende in analisi il complesso schema terapeutico giornaliero di una donna polipatologica di 89 anni, la quale assume 15 differenti forme farmaceutiche al giorno, tra cui integratori e medicinali per il controllo di patologie croniche importanti, come ipotiroidismo, fibrillazione atriale, ipertensione e ipercolesterolemia. Consultando le cartelle cliniche e le evidenze scientifiche disponibili in letteratura, sono emersi possibili casi di interazioni tra i diversi farmaci assunti dalla donna. In particolare, dopo aver descritto dettagliatamente la storia della paziente (basandosi sulle cartelle cliniche, prescrizioni terapeutiche e verbali di dimissioni e operazioni), si prendono inizialmente in analisi le interazioni farmacocinetiche che si possono instaurare in fase di assorbimento e metabolismo. Per quanto riguarda le prime, si studia come l'assorbimento della levotiroxina sia influenzato dall'azione di inibitori di pompa protonica, caffè e lassativi osmotici; in fase di metabolismo invece emerge l'interazione tra amlodipina e simvastatina. Nel quarto capitolo vengono analizzate le interazioni farmacodinamiche tra benzodiazepine e oppioidi, con le relative conseguenze sulla qualità della vita della paziente; infatti, l'aumento del carico sedativo a livello centrale si traduce spesso in sensazione di disorientamento e aumento del rischio cadute, soprattutto nei pazienti anziani. Infine, si analizza la complessità della gestione del dolore nel caso della paziente, aggravata dall'assunzione della terapia antiaggregante.

1. Le interazioni farmacologiche

1.1 Analisi della popolazione

L'Italia è un paese di anziani. A confermarlo è il rapporto annuale Istat del 2025 [1]: il 24,7% della popolazione ha almeno 65 anni e sale il numero di soggetti con 80 anni (circa 4 milioni e 591 mila). Più precisamente, sono le Aree Interne del territorio ad essere caratterizzate da un maggior decremento demografico e un conseguente invecchiamento della popolazione. Lo stesso rapporto analizza la riduzione degli anni vissuti in buona salute ed è interessante il dato riguardante le donne, per le quali il valore scende a 56,6 anni, il minimo dell'ultimo decennio.

L'aumento dell'età coincide con un aumento delle morbilità e i più recenti dati ISTAT [2] parlano chiaro: il 43,2% degli anziani di 65 anni dichiara di soffrire di almeno una patologia grave (soprattutto malattie cardiache, demenze e diabete). Come diretta conseguenza, si osserva dunque un aumento generale del consumo di farmaci; secondo i dati OsMed del 2019, il 98% della popolazione ultrasessantacinquenne ha ricevuto una prescrizione farmaceutica e i principali farmaci prescritti sono gli antipertensivi, gli antibiotici e i gastroprotettori. Anche la fascia ultranovantenne si dimostra una grande consumatrice di farmaci; infatti, negli ultimi tre anni il consumo di medicinali e la spesa pro capite di questa parte di popolazione sono aumentati. [3]

1.2 Tipologie di interazioni

Si definisce la condizione di *multimorbilità* se sono presenti due o più patologie croniche; però, non sempre è possibile definire la patologia principale e spesso, diversamente da quanto si crede, non è giustificato l'utilizzo di più farmaci per il trattamento di un singolo paziente. Infatti, le interazioni farmacologiche avverse, *IFA*, possono comparire in seguito alla somministrazione di forme farmaceutiche che contengono più principi attivi ma, più frequentemente, in seguito all'assunzione concomitante o ravvicinata di farmaci differenti.

Nel momento in cui si verifica un'interazione farmacologica, gli effetti di un primo principio attivo risultano modificati dalla presenza di un secondo, con conseguente aumento di tossicità o riduzione dell'efficacia della terapia stessa. L'incidenza di reazioni avverse tra farmaci si aggira intorno al 3-5% nei pazienti che ne assumono meno ma può aumentare fino al 20% nei soggetti trattati con più di dieci principi attivi differenti; dunque, il rischio di manifestare una reazione avversa aumenta esponenzialmente con il numero di farmaci somministrati al paziente. [4]

Le interazioni tra farmaci possono essere suddivise in grandi categorie:

- Interazioni chimiche o chimico-fisiche in fase farmaceutica
- Interazioni farmacocinetica e farmacodinamica

In questo lavoro di tesi analizzeremo nel dettaglio le interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche.

1.3 Interazioni farmacocinetiche

Le interazioni farmacocinetiche si manifestano con un'alterazione delle caratteristiche ADME del farmaco, ovvero assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione. Considerando che l'azione finale del principio attivo dipende proprio della sua concentrazione nel sangue e nel target, si rende necessario valutare tutti i fattori che possono influenzare gli step precedenti della sua farmacocinetica. In questo contesto si possono inoltre evidenziare interazioni che avvengono per *interferenza diretta o indiretta*. [4]

Per il primo caso, un'interazione clinicamente rilevante che si verifica nella fase *dell'assorbimento* è quella tra cationi polivalenti metallici e le tetracicline. A confermarlo è una recente revisione sistematica, con la quale si è potuto constatare che l'assunzione concomitante di farmaci antiacidi o integratori a base minerale, ovvero tutti prodotti che contengono cationi bivalenti e trivalenti, riduce in modo significativo la biodisponibilità delle tetracicline stesse a causa di un fenomeno di chelazione che si verifica a livello intestinale. Il catione metallico, infatti, possiede

proprietà chelanti nei confronti della tetraciclina, causando la formazione di complessi insolubili, in grado di sottrarsi all'assorbimento; ne deriva dunque una riduzione della biodisponibilità e dell'effetto stesso dell'antibiotico. [5]

Un esempio di interazione farmacocinetica che interessa la fase di assorbimento e che si manifesta però per interazione indiretta avviene a carico delle xantine metilate, come la caffeina. Una tazzina di caffè espresso può contenere tra i 60 mg e i 90 mg di caffeina, molecola in grado di interferire, in realtà, su tutte le fasi della farmacocinetica del principio attivo. In particolare, una revisione sistematica del 2020 ha evidenziato come gli effetti che derivano dall'interazione farmaco-caffè siano estremamente variabili; infatti, si possono manifestare con un aumento dell'attività terapeutica finale, grazie ad un potenziamento dell'assorbimento intestinale oppure con la comparsa di reazioni tossiche e dunque fallimento della terapia. [6]

Una volta assorbito a livello intestinale, il farmaco viene distribuito in tutto il corpo per permetterne il raggiungimento al sito bersaglio; anche in questa fase si possono osservare interazioni che coinvolgono soprattutto *il legame alle proteine plasmatiche*. In questo caso, un'interazione ampiamente descritta nella letteratura è il fenomeno di spiazzamento dal legame con le proteine plasmatiche di anticoagulanti cumarinici (warfarin) da parte di diverse classi farmaceutiche di molecole. Dall'alterazione del legame con le proteine plasmatiche deriva un'aumentata quota di farmaco libero, che viene direttamente eliminato; ne consegue una riduzione della biodisponibilità ed efficacia terapeutica. [7]

La grande maggioranza delle interazioni farmacocinetiche riguarda però il passaggio dell'eliminazione, intesa sia come metabolismo che come escrezione. Per la biotrasformazione, si ricorda l'esistenza di farmaci potenti induttori del citocromo CYP3A4, la rifampicina una dei più noti. Già nel 1977 è stato pubblicato uno studio che valutava come la somministrazione di rifampicina potesse essere responsabile di una riduzione dell'efficacia dell'etinilestradiolo, il principale estrogeno presente nelle forme di contraccezione orale. Durante lo

studio, è stata somministrata ai pazienti una dose di 50 mcg di etinilestradiolo tritiato per via endovenosa; attraverso la misurazione delle concentrazioni plasmatiche, si registra un iniziale emivita di circa 7,5 ore. Gli stessi pazienti sono poi stati sottoposti ad una somministrazione di 600 mg di rifampicina per sei giorni e, continuando a monitorare la concentrazione plasmatica, si è osservata una drastica riduzione dell'emivita dell'estrogeno ad un valore di circa 3,3 ore. La riduzione dell'emivita del farmaco è dovuta ad un'azione promotrice del metabolismo dell'etinilestradiolo da parte della rifampicina; quest'ultima, infatti, agisce su una classe di enzimi responsabili della reazione di idrossilazione dell'estrogeno, passaggio chiave del metabolismo. La rifampicina, in quanto induttore metabolico, potenzia l'espressione di questi enzimi nel reticolo endoplasmatico delle cellule del fegato, aumentando l'attività di idrossilazione e accelerando il metabolismo dell'etinilestradiolo. Se il processo di eliminazione risulta più rapido, l'emivita del farmaco si riduce notevolmente, tanto da determinare una perdita dell'effetto farmacologico dell'estrogeno, che coincide con una riduzione dell'efficacia del contraccettivo. [8]

Infine, anche l'escrezione del farmaco può subire alterazioni dovute ad interazioni farmacologiche e la protagonista spesso è la *P-glicoproteina* (P-gp). Essa appartiene alla grande famiglia dei trasportatori di efflusso ABC, espressi in diversi tessuti del nostro organismo (come reni, intestino tenue, fegato e pancreas), dove assolve ad una fisiologica funzione di eliminazione di metaboliti e xenobioti nelle urine e nella bile. In particolare, la P-gp possiede la capacità di rigettare nell'ambiente extracellulare una molecola substrato presente all'interno della cellula; dunque, ne permette una riduzione della concentrazione plasmatica intracellulare e, di conseguenza, di un potenziale carattere tossico. Se da un lato garantisce protezione alle cellule, dall'altro questa proteina è coinvolta nei meccanismi di resistenza multi-farmaco, in quanto determina la riduzione della concentrazione, nell'ambiente intracellulare, dei farmaci che ne sono substrato.

Nonostante ciò, il suo ruolo nelle interazioni farmacologiche viene spesso sottovalutato; infatti, numerose sono le molecole in grado di inibire o indurre l'attività della glicoproteina di permeabilità. Dunque, la co-somministrazione di un farmaco substrato e uno inibitore o induttore potrebbe determinare profonde modifiche alla farmacocinetica del farmaco stesso. [9]

1.4 Interazioni farmacodinamiche

Le interazioni farmacodinamiche riguardano l'effetto finale che il farmaco genera sull'organismo, in quanto spesso si verificano a livello del sito d'azione. La farmacodinamica viene definita, infatti, come la branca della farmacologia che studia i meccanismi con cui il farmaco modula i processi biochimici e fisiologici del corpo umano.

Questa tipologia di interazione, nella maggiorparte dei casi, coinvolge le vie di trasduzione del segnale, il recettore finale oppure i meccanismi di trasporto. Si possono distinguere tre principali casi:

1. Sinergismo di sommazione
2. Sinergismo di potenziamento
3. Antagonismo

Si verifica *sinergismo di sommazione* in seguito alla somministrazione di due farmaci che singolarmente possiedono un'azione simile ma, se somministrati contemporaneamente, producono un effetto finale pari alla somma dei singoli effetti. I due farmaci possono agire sullo stesso target, ad esempio un recettore, oppure su bersagli differenti ma che appartengono alla medesima via fisiologica (come due recettori diversi che agiscono sulla via di trasduzione del segnale comune). Ne rappresenta un esempio l'effetto additivo che si ottiene in seguito alla somministrazione di ossicodone e ketorolac, due farmaci ampiamenti utilizzati per la terapia del dolore, che agiscono con meccanismi d'azione differenti ma complementari. Mentre il ketorolac appartiene alla categoria dei FANS (farmaci

antinfiammatori non steroidei) e dunque riduce l'infiammazione inibendo le ciclo-ossigenasi e la produzione di prostaglandine, principali mediatori infiammatori, l'ossicodone agisce come agonista dei recettori μ-oppioidi a livello del sistema nervoso centrale, modulando così la percezione dello stimolo del dolore. Nell'ambito, dunque, di una terapia analgesica multimodale, la somministrazione di farmaci con meccanismi d'azione differenti consente di migliorare l'effetto antidolorifico finale ma soprattutto l'utilizzo dei FANS permette di ridurre la necessità del farmaco oppioide stesso, nel cosiddetto *effetto di risparmio di oppioidi.* Uno studio pubblicato nel 2019 ha osservato come la somministrazione di ketorolac possa ridurre del 9%-66% l'uso di oppioidi nell'ambito dell'analgesia perioperatoria. [10]

Nel caso del *sinergismo di potenziamento*, l'effetto finale prodotto dalla somministrazione concomitante di due farmaci risulta maggiore rispetto alla somma dei singoli effetti; ciò significa che la somministrazione del farmaco A permette di potenziare l'effetto del farmaco B o viceversa. Noto è l'effetto di potenziamento dell'azione anticoagulante del warfarin da parte di diverse classi farmacologiche, ad esempio cefalosporine di seconda e terza generazione, in quanto in grado di inibire il processo di conversione della vitamina K. [11]

Infine, si parla di *antagonismo* quando la somministrazione concomitante di due farmaci determina un effetto finale inferiore rispetto a quello atteso dalla somma degli effetti dei farmaci singoli. Esistono differenti tipologie di antagonismo, riassunte in *Tab.1*.

Tipologia di antagonismo	Definizione	Meccanismo
competitivo reversibile	Il farmaco B compete con il farmaco A per il legame allo stesso sito recettoriale	Competizione diretta ma superabile aumentando la quantità del farmaco agonista
Competitivo irreversibile	Il farmaco B si lega in modo permanente al sito bersaglio, impendendo il legame del farmaco A	Legame covalente stabile
Non competitivo	Il farmaco B riduce l'effetto finale del farmaco A senza competere per lo stesso sito di legame	Legame ad un differente sito o azione di interferenza sulla via di trasduzione del segnale
Funzionale	Il farmaco A e il farmaco B generano effetti fisiologici opposti	Azione su vie fisiologiche opposte
Biochimico	Il Farmaco B neutralizza l'effetto del farmaco A	Innesco di reazioni chimiche dirette oppure interferenza su altre vie biochimiche essenziali, escludendo l'interazione con componenti recettoriali

Tab. 1: Tipologie di antagonismo farmacodinamico [12]

Un noto meccanismo di antagonismo competitivo si instaura tra *benzodiazepine e flumazenil*. In particolare, le benzodiazepine esercitano la loro azione di sedazione centrale legandosi ad un sito allosterico del recettore GABA di tipo A; si tratta di un recettore per l'acido gamma-amminobutirrico, il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale. Il flumazenil compete con le benzodiazepine per il legame allo stesso sito recettoriale, impendendo ad esse di esercitare la loro azione farmacologica. Per questo motivo, il flumazenil viene utilizzato come antidoto nei casi di intossicazione da benzodiazepine. [13]

1.5 Interazione farmaco-erbe

Oltre alle possibilità di interazione tra farmaci, da non sottovalutare è l'interferenza che le erbe medicinali possono esercitare nei confronti dell'azione farmacologica. Spesso, i rimedi erboristici e le preparazioni a base di piante sono utilizzate in concomitanza a terapie farmacologiche, in quanto si è erroneamente convinti che non ci possano essere ripercussioni utilizzando un prodotto "naturale". Le piante medicinali comunemente utilizzate e prevalentemente coinvolte in possibili interazioni sono:

- Aglio (*Allium Sativum*)
- Echinacea (*Echinacea Purpurea*)
- Ginkgo Biloba
- Iperico (*Hypericum Perforatum*)

Si è osservato che l'iperico induce l'azione del citocromo P450 e della P-gp, favorendo l'eliminazione e riducendo le concentrazioni plasmatiche di farmaci come alprazolam, ciclosporina e di alcuni antivirali inibitori delle proteasi di HIV, tra cui l'indinavir. Anche l'aglio è classificato come induttore metabolico, seppur meno potente dell'iperico; agisce su un complesso di citocromi differenti, il CYP2E1 e di conseguenza provoca una riduzione della biodisponibilità di farmaci

che ne sono substrato (come il clorzoxazone, un miorilassante ad azione centrale). [14]

Viceversa, agisce come inibitore enzimatico la *curcumina*, un curcuminoide di caratteristica colorazione gialla, presente nelle spezie aromatiche. Inibendo gli enzimi del CYP450, in particolare l'isoenzima 3A4, essa determina un rallentamento dei processi di eliminazione del farmaco substrato e un conseguente aumento di biodisponibilità. Per esempio, in seguito alla somministrazione di curcumina e digossina, per inibizione dei sistemi enzimatici che metabolizzano la digossina stessa, si osserva un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco, con possibile comparsa di tossicità digitale (aritmie, nausea e disturbi visivi). [15]

2. Il caso clinico

Si prende in analisi il caso di una donna di 89 anni in cura per numerose patologie croniche. In questo capitolo verrà analizzata la sua storia clinica: interventi chirurgici, riacutizzazioni, prescrizione e deprescrizione di medicinali, modifiche nel dosaggio delle terapie ed eventuali assunzione di integratori alimentari.

2.1 Tiroide

Il 13 gennaio 2011 la donna viene dimessa dall'Ospedale di Torino in seguito a Tiroidectomia totale per stenosi tracheale sintomatica da gozzo multinodulare plongeant. La tiroide risulta completamente occupata da noduli, aumentata di volume, specie nel lobo sinistro. In particolare, nella scheda anamnestica della donna viene riportato che uno studio tiroideo più approfondito, risalente all'anno precedente all'operazione, aveva evidenziato nodi in entrambi i lobi, con lobo sinistro affondato in mediastino per circa 20-25 millimetri e determinante stenosi tracheale. Durante la visita pre-operatoria, la paziente accusa contrazione cervicale, sensazione di soffocamento e dispnea da sforzo.

Con la dimissione dalla clinica, si avvia una terapia di Calcium 500 mg una capsula tre volte al giorno e di Levotiroxina 50 microgrammi una capsula mezz'ora prima di colazione per i primi tre giorni. Successivamente, si aumenta il dosaggio a 75 microgrammi, da assumere sempre al mattino. La paziente torna in clinica quattro giorni dopo l'intervento per monitorare la calcemia e proseguire con la graduale sospensione della terapia. Infine, circa un mese dopo l'operazione, si consiglia di eseguire i dosaggi di FT4 e TSH per adeguare la posologia della tiroxina.

Per i primi due anni dopo l'intervento, i dosaggi plasmatici degli ormoni tiroidei rientrano correttamente nei range e i sintomi iniziali della donna sembrano essersi risolti. Nel 2013, a causa di alcuni fenomeni in acuto, la donna viene presa in carico da un nuovo Medico Specialista in Endocrinologia.

Durante la visita riferisce astenia, una sensazione di “testa vuota” e una notevole e improvvisa secchezza degli occhi e delle fauci. Il medico ritiene opportuno introdurre un nuovo farmaco, ad oggi non più disponibile sul mercato; una singola unità conteneva 74 microgrammi di Levotiroxina sodica e 21,4 microgrammi di Liotironina (T3). Inoltre, vengono prescritti i dosaggi ematici degli ormoni dopo quarantacinque giorni per valutare l’andamento della nuova terapia.

Nel luglio del medesimo anno, la donna torna alla visita di controllo e, sulla base dei valori plasmatici degli ormoni tiroidei, il medico modifica leggermente il dosaggio, consigliando l’assunzione di un secondo farmaco, anch’esso tutt’ora non più disponibile in commercio, composto da 19,54 microgrammi di Levotiroxina sodica e 5,69 microgrammi di Liotironina.

Dal 2013 al 2018, la donna esegue dosaggi ematici annualmente e dalle cartelle cliniche delle visite endocrinologiche di controllo emergono sostituzioni alternate dei dosaggi dei due farmaci sopra citati.

Dal novembre del 2018, i medicinali che la donna assumeva regolarmente risultano mancanti dai magazzini e dunque irreperibili. La terapia viene sostituita con una specialità medicinale comune a base di Levotiroxina sodica 100 microgrammi per tre giorni a settimana e 75 microgrammi per i restanti quattro giorni. In seguito alla modifica della terapia, la paziente avverte sintomi di malessere generale molto rapidamente: astenia, vertigini, nausea e vomito. Improvvisamente, nello stesso periodo, si riesce a reperire una scorta del farmaco mancante con dosaggio 74 + 21,4 microgrammi e si concorda con il medico di riprendere la terapia alla dose di una compressa per sei giorni e mezza compressa un giorno soltanto a settimana, la domenica. Durante la visita viene inoltre stabilito che, alla fine della scorta, si ritornerà alla terapia con Levotiroxina 100 microgrammi per cinque giorni + Levotiroxina 75 microgrammi per due giorni a settimana soltanto.

Nel febbraio 2019, il medicinale viene definitivamente ritirato dal commercio e la paziente richiede una visita al Medico Specialista Endocrinologo per la sostituzione della terapia. Si prescrive una fiala monodose di Levotiroxina sodica 75 microgrammi e Liotironina sodica 10 microgrammi al giorno.

Nella visita di controllo del 2021, i valori di TSH e FT4 emersi dagli esami ematochimici sembrano essersi stabilizzati e il medico consiglia di proseguire la terapia in modo invariato. La donna però continua a riferire vertigini, nausea e cefalea e si prescrive Levosulpiride 25 mg/ ml, 10 gocce due volte al giorno prima dei pasti principali.

Tra il 2021 e il 2022, la terapia subisce delle modifiche da parte del Medico di Medicina Generale e nell'aprile del 2023 risulta essere così composta:

- Levotiroxina sodica 75 microgrammi per cinque giorni a settimana ma il sabato e la domenica si assume il dosaggio 100 microgrammi.
- Liotironina 10 microgrammi, una fiala al giorno.

Il medico osserva un notevole calo ponderale della donna e dunque decide di interrompere Liotironina da 10 microgrammi e si prosegue con la sola assunzione di Levotiroxina 100 microgrammi una volta al giorno, con l'indicazione di ripetere le analisi ematochimiche dopo due mesi. Nel mese di luglio 2023, analizzando i risultati degli esami, con una consulenza telefonica, il Medico Specialista Endocrinologo aumenta il dosaggio di Levotiroxina sodica a 125 microgrammi al giorno.

La terapia rimane invariata fino a maggio del 2025, momento in cui la donna passa all'assunzione di Levotiroxina 125 microgrammi e 100 microgrammi a giorni alterni. Infine, da luglio 2025 al presente, si stabilizzano i valori plasmatici di TSH e FT4 assumendo Levotiroxina 125 microgrammi per sei giorni a settimana e solamente la domenica si assume un dosaggio pari a 100 microgrammi dello stesso principio attivo.

2.2 Apparato cardiocircolatorio

Durante il decorso post-operatorio in clinica per tiroidectomia totale nel 2011, si registra un evento di fibrillazione atriale. La donna viene dimessa con l'indicazione di avvio di una terapia domiciliare a base di propafenone 300 mg tre volte al giorno, che permette un'iniziale regressione dell'evento acuto.

Considerando l'età della donna, gli interventi subiti e dunque la sua fragilità, la comparsa di un evento cardiocircolatorio senza sintomi precedenti è stato motivo di avvio di indagini più approfondite. In seguito, dunque, ad una visita cardiologica specialistica, emerge che la donna è soggetta ad episodi aritmici della durata di qualche ora, accompagnati da dispnea e costrizione toracica. La terapia della donna subisce alcune modifiche; infatti, la dose di propafenone 300 mg viene ridotta a una compressa due volte al giorno, per generale miglioramento sintomatologico. Inoltre, il medico cardiologo aggiunge Acetilsalicilato di D, L-Lisina 160 mg da assumere una volta al giorno dopo il pasto principale ed Ezetimibe/ Simvastatina 10mg/10 mg, una compressa al giorno alla sera. Queste terapie verranno seguite a vita, senza subire significative modifiche.

Nel 2012, durante la visita di controllo annuale, la paziente lamenta episodi di cardiopalmo alla sera, di tipo aspecifico. Si osserva inoltre una tendenza all'ipotensione con astenia. Il medico cardiologo, dunque, modifica i dosaggi; in particolare riduce la terapia di Olmesartan e Idroclorotiazide 20/12,5 mg a mezza compressa soltanto da assumere al mattino ma aumenta il dosaggio del Propafenone a 425 mg, una compressa due volte al giorno. La modifica della terapia ipotensiva risulta inconcludente e l'anno seguente, dunque nel 2014, il medico ritiene opportuna l'assunzione di una compressa intera di Olmesartan e Idroclortiazide, sempre da assumere al mattino.

Nel 2015, la terapia della donna viene completamente modificata. Su consiglio specialistico reumatologico, vengono sospesi il Propafenone 425 mg e Olmesartan-Idroclorotiazide 20/12,5 mg e sostituiti con Enalapril 5 mg e mezza compressa di Nebivololo 5 mg. Dopo qualche giorno, la nuova terapia viene

sospesa e si riprende la precedente, per comparsa di cardiopalmo aritmico. Durante la visita la donna lamenta nausea, vertigini, secchezza delle fauci, saltuario cardiopalmo e saltuario riscontro di ipotensione. In conclusione, si decide si sostituire il propafenone 425 mg con Flecainide 100 mg, una compressa due volte al giorno; inoltre, si riduce il dosaggio dell'enalapril e si consiglia di associare 10 gocce due volte al giorno di Bromazepam 2,5mg/ml per stati ansiosi pronunciati. Nello stesso anno, la donna ritorna dal medico cardiologo per una visita specialistica di monitoraggio dell'andamento della nuova terapia. Emergono valori pressori non sempre nei range e dunque si aggiunge Amlodipina 5 mg, una compressa al giorno da assumere in orario serale.

La paziente torna alla visita di controllo l'anno seguente, nel 2016, continuando a riferire dispnea da sforzo, saltuarie epigastralgie ma senza dolore toracico o cardiopalmo, una notevole tossa stizzosa e si osserva una componente di ansia e insonnia. Tuttavia, il medico conferma che la fibrillazione atriale parossistica risulta ben controllata grazie all'assunzione di Flecainide 100 mg ma ritiene opportuno apportare ulteriori modifiche allo schema terapeutico della donna. In particolare, per risolvere il sintomo della tosse stizzosa, si prova a sostituire l'Enalapril con Olmesartan da 20 mg, una compressa al giorno.

Nel corso del 2017, la terapia della donna viene modificata dal proprio Medico di Medicina Generale, il quale sostituisce nuovamente Olmesartan 20 mg con Enalapril 20 mg. Alla visita di controllo cardiologica, la paziente continua a lamentare una saltuaria tosse stizzosa accessuale ma il medico ritiene opportuno non apportare modifiche alla terapia, in quanto il compenso e la pressione arteriosa raggiungono valori accettabili. Si consiglia di tornare l'anno successivo previo Holter cardiaco e Holter pressorio.

Nel 2018 vengono eseguiti i due esami sopra indicati e, in seguito al monitoraggio della pressione arteriosa nelle ventiquattro ore, il medico introduce nuovamente l'assunzione di amlodipina 5 mg. Tuttavia, nel 2019 lo stesso principio attivo viene nuovamente sospeso in quanto non ben tollerato per presenza di edemi declivi. Si

sostituisce dunque con Enalapril 20 mg in associazione al tiazidico Idroclortiazide 12,5 mg, da assumere una compressa al giorno alle otto del mattino.

A causa dell'emergenza SARS-cov2, la donna torna alla visita specialista due anni più tardi, nel 2021. Gli epidosi di fibrillazione atriale appaiono risolti dall'assunzione di Flecainide 100 mg; si osserva però una tendenza ipotensiva sintomatica in seguito all'assunzione dell'associazione Enalapril-idroclortiazide, che viene sostituita con Enalapril 20 mg.

Dal 2022 al presente, la terapia della donna ha subito leggere variazioni. Ad oggi, la paziente continua ad assumere Flecainide 100 mg due volte al giorno e per il monitoraggio dei valori pressori assume una compressa al mattino di Olmesartan 40 mg-Amlodipina 5 mg e una compressa di Amlodipina 5 mg nel pomeriggio.

2.3 Apparato Gastro-intestinale

A partire dalla fine dell'anno 2007, la donna inizia a riferire dolore e distensione addominale, associati a fenomeni di stipsi e irregolarità dell'alvo. Data l'età, la persistenza della sintomatologia e la presenza di una predisposizione genetica a neoplasie ereditarie, il Medico di Medicina Generale consiglia ulteriori accertamenti diagnostici. Nei primi mesi del 2008, la paziente si sottopone ad una colonscopia e l'esame istologico del campione prelevato durante l'esame conferma la presenza di adenocarcinoma ulcerato del retto superiore sovraperitoneale di alto grado. Per tale motivo, in data 2 aprile 2008, si sottopone ad intervento di resezione anteriore del retto.

La donna viene dimessa dalla clinica il 15 aprile. Durante il decorso post-operatorio si segnala ipopotassiemia e si imposta una terapia a base di nadroparina calcica (0,4 ml/ die per via sottocutanea per una settimana con successiva ripresa della terapia con acido acetilsalicilico), sciroppo di lattulosio 1 cucchiaio due volte al giorno e 20 gocce di ferro polimaltosato due volte al giorno per una settimana.

A partire dal 13 maggio 2008, la donna si sottopone a dodici cicli di chemioterapia composta dai seguenti farmaci:

- Oxalilplatino 85 mg/ml
- 5-fluorouracile in due differenti dosaggi: 400 mg/ml e 600 mg/ml
- Acido folico 100 mg/ml

Ad essi, si accompagna una specifica terapia domiciliare a base di Metoclopramide, 1 capsula venti minuti prima dei tre pasti principali. In caso di nausea o vomito nonostante Metoclopramide, viene consigliata l'associazione di Desametasone 4 mg/ml, una fiala intramuscolo. Si consiglia anche di eseguire sciacqui del cavo orale con collutorio a base di Clorexidina 0,20%, tre volte al giorno dopo i pasti.

Inizialmente, i cicli previsti erano dodici, somministrati ogni quattordici giorni ma se i valori di globuli bianchi e creatinina, determinati con analisi ematiche prima di ogni ciclo, non rientravano nei range, la cura veniva sospesa e rimandata. Inoltre, alle visite di controllo, la donna riferisce in modo frequente fenomeni di stipsi nonostante la terapia domiciliare; per questo motivo, i medici specialisti consigliano l'assunzione di Macrogol 3350 associato ad elettroliti, in bustine da 13,8 g da sciogliere in un bicchiere d'acqua una volta al giorno. L'ultimo ciclo di chemioterapia viene somministrato nel novembre del 2008, in seguito al quale la donna accede ad una visita oncologica di controllo una volta all'anno, da cui emergono continui problemi di stipsi nonostante l'assunzione di Macrogol.

Sempre riguardante l'apparato gastro-intestinale, si evidenzia la presenza di un'ernia iatale, diagnosticata tramite gastroscopia, per la quale la donna assume esomeprazolo 40 mg tutte le mattine un'ora prima di colazione.

2.4 Farmaci sedativi e rilassanti

Tenendo in considerazione l'età e la complessa storia clinica pregressa, la donna assume farmaci per la gestione degli stati ansiosi. Si tratta di:

- Lorazepam 2,5 mg, una compressa la sera per favorire il rilassamento e il sonno
- Bromazepam 2,5 mg/ ml, inizialmente dieci gocce due volte al giorno, attualmente all'occorrenza

2.5 Interventi chirurgici aggiuntivi

Se nei sottocapitoli precedenti sono stata analizzate le condizioni patologiche in cronico, di seguito verranno riportati i restanti interventi chirurgici eseguiti dalla donna e per i quali si è reso necessario l'avvio di ulteriori terapie.

Nel 2007 la donna subisce due interventi chirurgici distinti. Il primo si tratta di una safenectomia, ovvero un'operazione di rimozione della vena safena in stato varicoso, rigonfio e doloroso. Data la generale condizione di insufficienza venosa, si suggerisce l'assunzione a vita di farmaci e integratori con azione flebotonica e vasoprotettrice, a base di frazione flavonoidica micronizzata e diosmina.

Successivamente, nello stesso anno, la donna si sottopone ad una meniscectomia, rimozione totale del menisco sinistro gravemente lesionato. In realtà, questa operazione impatterà negativamente la salute della donna; infatti, i dolori muscolari e articolari non si risolveranno completamente, obbligando la paziente ad assumere diversi farmaci antidolorifici, tra cui tapentadolo 50 mg due volte al giorno.

2.6 Integratori

Si riporta di seguito l'elenco di integratori assunti quotidianamente dalla donna:

- Collirio idratante a base di acido ialuronico per severa secchezza ed irritazione oculare.
- Lacticaseibacillus Paracasei, fermenti lattici, assunti una volta al giorno
- Per frequenti fenomeni di irregolarità dell'alvo, la donna assume: sciroppo di lattulosio (due cucchiai dopo colazione) e 1 bustina al giorno di Macrogol 3350 associato ad elettroliti. In caso severa stipsi e occlusione intestinale, la donna assume come lassativo il mannitolo. A mesi alterni, su consiglio del medico, assume fibre di psillio in polvere.
- Per favorire il benessere e ripristinare l'equilibrio delle vie urinarie, a causa di frequenti cistiti e infezioni batteriche locali, si assume una compressa alla sera di un prodotto a base di L-metionina e Cranberry, al quale si associa, nei periodi di riacutizzazione, una bustina al giorno di un integratore contenente D-mannosio, uva ursina, mirtillo (semi e polpa) e zinco bisglicinato
- A mesi alterni, soprattutto nei periodi estivi, la donna assume due compresse al giorno di un integratore contenente frazione flavonoide micronizzata e diosmina.

In *Tab.2* viene riportata la terapia domiciliare completa ed attuale della donna.

ORE	FARMACO	POSOLOGIA
7.00	Levotiroxina 100 mcg (lun-sab)	1 fiala
	Levotiroxina 125 mcg (dom)	1 fiala
8.00	Esomeprazolo 40 mg	1 compressa
9.00, dopo colazione	Flecainide 100 mg	1 compressa
	Olmesartan/amlodipina 40mg/10mg	1 compressa
	Sciroppo di lattulosio	2 cucchiai
	Tapentadolo 50 mg	1 compressa
	Bromazepam 2,5 mg/ml	10 gocce
11.00	Integratore per il microcircolo	1 compressa
	Fermenti lattici	1 bustina
Ore 13, dopo pranzo	Acetilsalicilato di D,L-lisina 160 mg	1 compressa
Ore 16/17	Macrogol 3350 ed elettroliti	1 bustina
	Amlodipina 5 mg	1 compressa
Ore 20	Flecainide 100 mg	1 compressa
	Ezetimibe/Simvastatina 10mg/10 mg	1 compressa
	Integratore L-metionina e cranberry	1 compressa
	Tapentadolo 50 mg	1 compressa
Ore 21	Integratore per il microcircolo	1 compressa
Ore 22	Lorazepam 2,5 mg	1 compressa

Tab. 2: schema terapeutico giornaliero

3. Le interazioni farmacocinetiche

3.1 Interazioni a livello della fase di assorbimento

3.1.1 Cenni fisiologici della Tiroide

La levotiroxina sodica (LT4) rappresenta da anni la terapia d'elezione per il trattamento dell'ipotiroidismo, condizione patologica causata da una riduzione della produzione degli ormoni da parte della tiroide. La ghiandola tiroidea è regolata da un complesso sistema di circuiti feedback; infatti, è l'ipofisi, in seguito a stimolazione da parte dell'ipotalamo, a secernere l'ormone tireostimolante TSH. Quest'ultimo, a sua volta, stimola la tiroide alla produzione dei due ormoni tiroidei: T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina), la quale viene rilasciata in quantità maggiori; essa rappresenta infatti circa l'80% del totale. Si parla di circuito feedback in quanto, gli stessi ormoni rilasciati vanno successivamente a regolare la secrezione dei fattori di rilascio a livello di ipotalamo e ipofisi. [16]

Dato che la quantità di T3 prodotta giornalmente dalla tiroide non è sufficiente a soddisfare il fabbisogno degli organi, T4 viene convertito in T3 grazie all'azione di diversi enzimi, come la deiodinasi di tipo 1 (D1) e di tipo 2 (D2), espressi in tessuti differenti [Figura 1]. Questi enzimi, dunque, rimuovono una molecola di iodio in posizione 5' sull'anello esterno di T4, permettendone la conversione in T3 e dunque l'attivazione. In particolare, l'enzima D1 agisce principalmente a livello di reni e fegato ed è concentrato in modo minore nella tiroide; viceversa, l'enzima D2 è concentrato prevalentemente nel sistema nervoso centrale, nel cuore, nella tiroide e nel muscolo scheletrico. In particolare, la D2 produce una quantità di T3 utilizzata a livello intracellulare ed è stato stimato che, negli individui sani, circa il 60% della T3 circolante derivi proprio dall'attività della deiodinasi di tipo 2. Si ricorda l'esistenza di una terza tipologia di deiodinasi, la D3, che esercita un'azione inattivante, in quanto converte T3 in T2 oppure T4 in T3 inversa (rT3). [17]

Dunque, l'attività degli ormoni tiroidei dipende sia dalla regolazione tramite circuiti feedback che si instaurano tra la ghiandola tiroidea e l'asse ipotalamo-ipofisi ma dipende anche dalla concentrazione delle deiodinasi nei tessuti periferici. Queste molecole rimangono di fondamentale importanza in quanto garanti di un normale sviluppo e coinvolte nella regolazione di numerosi processi metabolici.

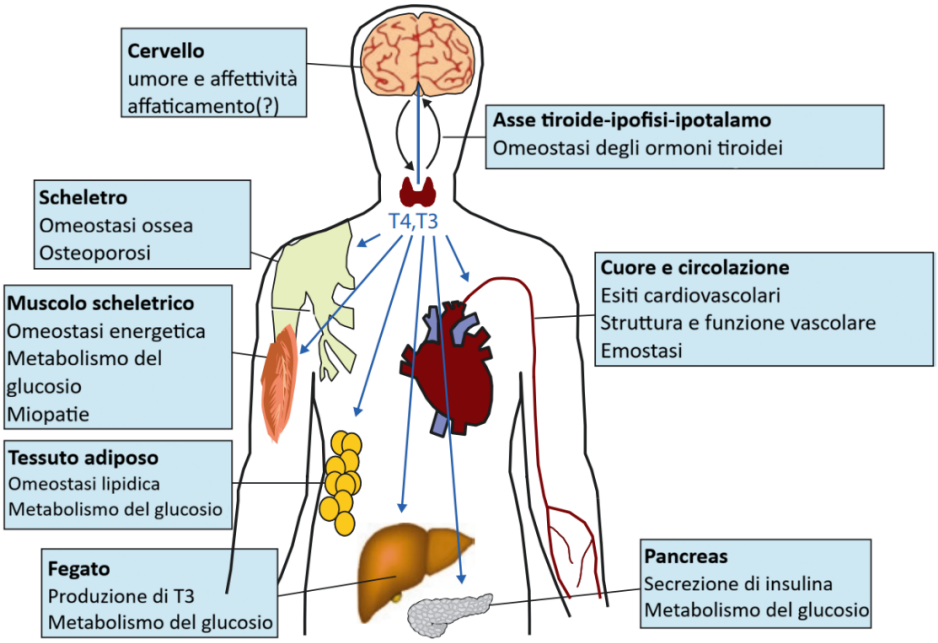


Figura 1. Panoramica dei tessuti bersaglio degli ormoni tiroidei[16]

3.1.2 Ipotiroidismo e terapie sostitutive

La diagnosi di ipotiroidismo si basa sui valori di TSH sierici. Infatti, nel momento in cui si verifica una riduzione della sintesi di ormoni tiroidei, grazie ai circuiti feedback sopra citati, l'ipofisi secerne una quantità maggiore di tireotropina, nel tentativo dunque di riuscire a stimolare la ghiandola tiroidea alla secrezione. Considerando però il caso clinico, la paziente viene definita ipotiroidea per mancanza completa della ghiandola, rimossa con un intervento di tiroidectomia totale; essendo dunque incapace di sintetizzare ormoni tiroidei autonomamente, si

rende necessaria una terapia esogena sostitutiva a vita a base di levotiroxina sodica in differenti dosaggi.

La levotiroxina è una molecola di sintesi somministrata per via orale, in forme farmaceutiche solide oppure liquide. È un principio attivo con ristretto indice terapeutico; ciò significa che minime variazioni della dose possono determinare significative modifiche dell'efficacia terapeutica. Viene assorbita principalmente nell'intestino tenue, più in particolare nel digiuno e nell'ileo e studi dimostrano che il Tmax, ovvero il tempo impiegato dal farmaco per raggiungere la sua concentrazione massima, varia tra soggetti eutiroidei (2 ore) e ipotiroidei (3 ore). Inoltre, l'assorbimento e la biodisponibilità del principio attivo risultano influenzati da altri numerosi fattori, quali: [18]

1. pH dell'ambiente gastrico
2. Farmaci e presenza di condizioni patologiche
3. Presenza di cibo
4. Età

3.1.3 Il pH gastrico e gli inibitori di pompa protonica

Nel caso clinico della paziente presa in esame, si è evidenziata la presenza di un'ernia iatale.

In condizioni fisiologiche, l'esofago attraversa il diaframma tramite una struttura definita iato esofageo; in particolare, lo iato risulta composto proprio da elementi del pilastro diaframmatico. L'esofago si trova ancorato al diaframma grazie ai legamenti frenoesofagei, o membrana frenoesofagea; si tratta di una membrana elastica che si inserisce all'interno della muscolatura dell'esofago, impedendo allo stomaco di spostarsi nel mediastino, attraverso lo iato. Più in particolare, i legamenti occupano e dunque chiudono lo spazio tra l'esofago e il diaframma, mantenendo stabili le posizioni della regione esofagogastrica. Con l'avanzare dell'età, l'elasticità della membrana frenoesofagea diminuisce, la struttura dello

iato esofageo aumenta di lassità e dunque il cardias e una piccola parte superiore dello stomaco potrebbero scivolare nel mediastino, generando l'ernia. Si possono riconoscere quattro tipologie di ernie iatali; quella descritta e quella più comune rappresenta il tipo 1 ed è definita *ernia iatale da scivolamento*. [19]

La presenza di ernia iatale di tipo uno, nel caso della paziente, si traduce in una malattia da reflusso gastroesofageo. Infatti, la risalita della giunzione gastroesofagea, del cardias e talvolta di una piccola porzione dello stomaco prossimale attraverso lo iato esofageo compromette l'integrità del LES, lo sfintere esofageo inferiore, che svolge una funzione di barriera antireflusso. Di conseguenza, si facilita il fenomeno di risalita dei succhi gastrici.

La categoria farmacologica che ha maggiormente impattato il trattamento delle patologie acido correlate è rappresentata dagli inibitori di pompa protonica, IPP. Sono definiti tali in quanto in grado di bloccare l'enzima H+/K+ ATPasi, ovvero la pompa protonica, coinvolto nella fase finale della produzione di acido cloridrico della cellula della mucosa gastrica. Il farmaco, somministrato per via orale, possiede la capacità di accumularsi nello spazio canalicolare della cellula parietale, dove l'estremo pH acido catalizza la protonazione della molecola, attivandola e permettendole di inibire l'enzima. Per questo motivo, tutti gli IPP sono definiti profarmaci, in quanto attivati dall'ambiente acido in cui agiscono. [20]

Gli inibitori di pompa protonica in commercio sono: pantoprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, omeprazolo ed infine esomeprazolo (enantiomero S dell'omeprazolo), farmaco assunto dalla paziente tutte le mattine in dosaggio pari a 40 mg. L'inibitore di pompa protonica blocca la secrezione di acido cloridrico e dunque genera un aumento dei valori di pH gastrico, fattore che incide sull'assorbimento di levotiroxina.

3.1.4 Analisi retrospettiva della popolazione per lo studio di questa interazione

Si prende in considerazione un'analisi retrospettiva della popolazione [21]; si sono selezionati residenti di Tayside a cui è stata prescritta levotiroxina in almeno tre occasioni, entro un periodo di sei mesi dalla data di inizio dello studio. Complessivamente, 10.999 pazienti con età media di 58 anni e per l'82% donne vengono inclusi nello studio, il quale ha lo scopo di dimostrare le variazioni di TSH in seguito alla somministrazione di diversi farmaci, ovvero: ferro, calcio, inibitori di pompa protonica ed estrogeni. Tutti questi principi attivi hanno aumentato i livelli sierici di TSH e in *Tab.3* sono riportati i risultati ottenuti.

Farmaco associato alla levotiroxina	Variazione media del TSH	Pazienti con aumento del TSH > 5 mU/L
Ferro	+0,22 mU/L	7,5%
Calcio	+0,27 mU/L	4,4%
IPP	+0,12 mU/L	5,6%
estrogeni	+0,08 mU/L	4,3%

Tab.3: risultati studio TEARS

Il dato riguardante gli inibitori di pompa protonica, ovvero un incremento di 0,12 mU/L dei livelli di TSH nel sangue, è da considerarsi una variazione modesta, in quanto statisticamente non significativa. Il dato più interessante di questo studio rimane la percentuale di pazienti in cui si verifica un aumento dei livelli della tireotropina superiore a cinque mU/L, in quanto è una variazione considerata potenzialmente rilevante nella gestione clinica dei pazienti. Con questo ampio studio di popolazione, si conferma la presenza di una significativa interazione tra inibitori di pompa protonica e levotiroxina, determinando un aumento dei valori sierici del TSH; ciò potrebbe suggerire una riduzione dell'efficacia della terapia sostitutiva e si consiglia un attento monitoraggio dei livelli ormonali.

Il seguente studio prospettico prende invece in considerazione dieci pazienti con gozzo nodulare e affetti da malattia da reflusso gastroesofageo, in terapia con tiroxina ed omeprazolo. In particolare, si sono analizzati i livelli sierici di tireotropina prima e dopo il trattamento con l'inibitore di pompa protonica. Come mostra il grafico riportato in [Figura 2], nella fase iniziale dello studio si raggiunge stabilmente un valore di TSH mediano basso, compreso tra 0,05 e 0,20 mU/L, con una dose mediana di levotiroxina pari a 1,56 μg per chilogrammo corporeo al giorno. L'inizio di una terapia a base di omeprazolo 40 mg/die, senza modifiche al dosaggio di levotiroxina, determina un aumento dei valori di TSH mediani in tutti i pazienti (1,70 mU/L con P=0,002). Infine, si osserva che in tutti i pazienti si ripristinano inferiori valori di TSH aumentando la dose di tiroxina fino a 2,16 μg per chilogrammo; si tratta di un aumento del 37% rispetto alla dose che permette di ridurre la tireotropina sierica in assenza di omeprazolo.[22]

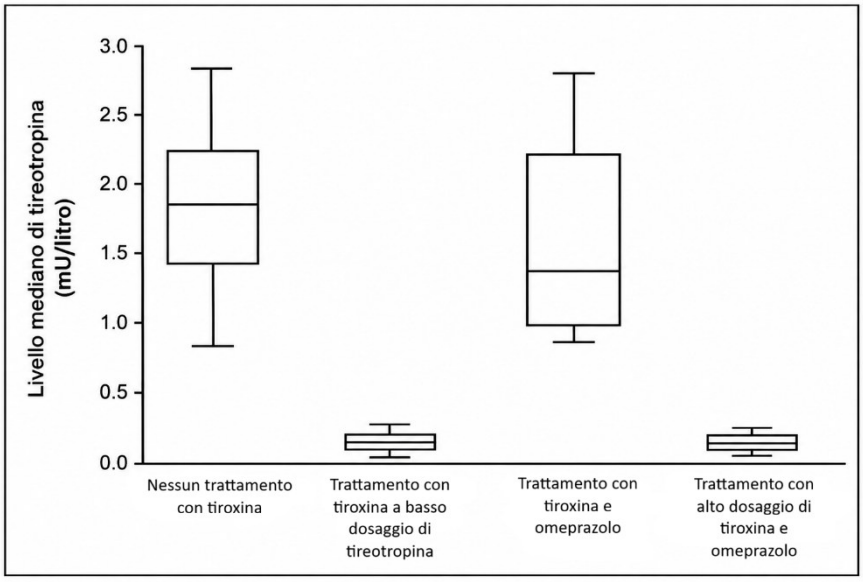


Figura 2: Effetti del trattamento a lungo termine con omeprazolo sui livelli di tireotropina in 10 pazienti trattati contemporaneamente con tiroxina [22]

A livello del caso clinico, non è possibile attribuire con certezza un rapporto di causalità esclusivo tra il progressivo aumento del fabbisogno di levotiroxina verificatosi nella donna (50 mcg prescritti subito dopo l'operazione ai 125 mcg assunti attualmente) e l'associazione di una terapia a base di IPP, in quanto molti sono i fattori che potrebbero aver contribuito ma tale andamento è coerente con quanto riportato in letteratura. Infatti, nello studio di Centanni et Al. si dimostra che l'introduzione di un farmaco inibitore di pompa protonica, in pazienti in terapia sostitutiva, determina un incremento dei valori di TSH, correggibile però aumentando la dose di levotiroxina.

Nonostante l'importanza clinica di questi risultati, non è ancora del tutto noto il meccanismo di alterazione dell'assorbimento di levotiroxina nei pazienti in cui si verifica una riduzione della secrezione gastrica acida; in generale, qualsiasi fattore che aumenti il pH gastrico, alterando la ionizzazione e la conformazione di LT4, può determinare una riduzione dell'assorbimento e dunque di biodisponibilità dell'ormone stesso. [22]

Inoltre, anche l'orario di assunzione dei due farmaci rappresenta un fattore incidente sull'assorbimento di levotiroxina. Con uno studio crossover prospettico a due bracci condotto nel dipartimento di Endocrinologia del Medical College di Calcutta, tra il 2020 e il 2022, si studia come, in realtà, un maggiore distanziamento orario tra levotiroxina e inibitori di pompa protonica non sia sufficiente a garantire un assorbimento ottimale della terapia ormonale sostitutiva [23]. I candidati adulti (tra i 18 e i 70 anni di età), biochimicamente eutiroidei (FT4 compreso tra 0,8 e 1,76 ng/dL e TSH tra 0,4 e 4,78 μIU/m) e con valori di TSH stabili (variazioni non superano 1,6 μIU/mL) per almeno sei mesi prima del reclutamento, sono stati randomicamente suddivisi in due gruppi:

- *Gruppo M*, con assunzione, per un periodo di sei settimane, di una compressa di pantoprazolo 40 mg dalle sei alle sette del mattino a stomaco

vuoto, contemporaneamente all'assunzione programmata di levotiroxina un'ora prima di colazione.

- *Gruppo N*, con assunzione dello stesso dosaggio di pantoprazolo in orario serale (30 minuti prima di cena), sempre per sei settimane.

Dopo le prime sei settimane di terapia, il TSH sierico è stato dosato, il pantoprazolo sospeso per una settimana e i pazienti vengono sottoposti a crossover; ciò significa che il gruppo M inizia ad assumere pantoprazolo alla sera mentre il gruppo N nelle ore mattutine, come riportato in [Figura 4].

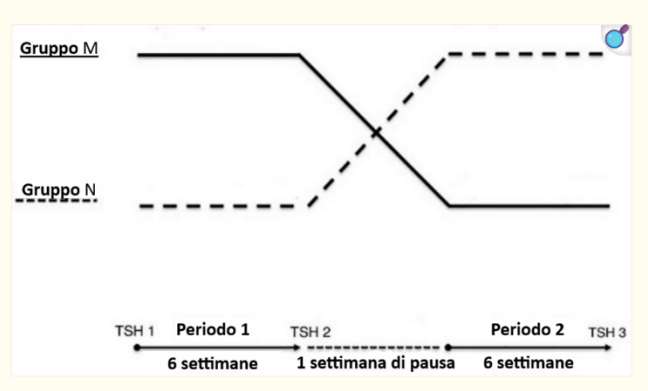


Figura 3. Schema di progettazione dello studio [23]

Durante tutto lo studio, il dosaggio di LT4 rimane invariato e dunque identico a quello utilizzato nei sei mesi precedenti al test. In entrambi i gruppi, la levotiroxina era il primo farmaco assunto al mattino a stomaco vuoto e per un'ora successiva non era consentita assunzione di cibo ma solo di acqua. Per monitorare l'aderenza alle terapie, ai pazienti è stata consegnata una scheda da compilare con le somministrazioni di entrambi i farmaci, i quali erano assunti sempre in presenza di un familiare. Dei 34 soggetti idonei volontari, 4 partecipanti del gruppo M hanno abbandonato lo studio prima del completamento; pertanto, si analizzano i dati riguardanti 30 soggetti, 13 del gruppo M e 17 del gruppo N con aderenza al 100%.

Gruppi	TSH1	TSH2	TSH3
	Media (± DS)	Media (± DS)	Media (± DS)
Popolazione totale dello studio (n = 30)	2,42 (± 1,20)	3,51 (± 3,11)	4,20 (± 3,86)
Gruppo M (n = 13)	2,70 (± 1,36)	3,78 (± 4,29)	3,76 (± 2,77)
Gruppo N (n = 17)	2,20 (± 1,06)	3,30 (± 1,90)	4,53 (± 4,59)

Figura 4. Concentrazioni di TSH in tre diversi periodi di tempo [23]

In particolare, i valori di TSH sono misurati in tre tempi differenti: basale (TSH1), alla sesta settimana (TSH2) e alla tredicesima settimana (TSH3). Si può quindi affermare che già dopo sei settimane di terapia concomitante dei due farmaci si osserva un aumento dei livelli di TSH in entrambi i gruppi. Per il gruppo M si registra un aumento medio di 0,18 mU/L e 1,1 mU/L per il gruppo N dopo sei settimane; mentre dopo 13 settimane, l'aumento medio dei livelli di TSH per il gruppo M sale a +1,06 mU/L(rispetto ai livelli basali) contro un +2,33 mU/L per il gruppo N.

Nel caso clinico preso in esame, la levotiroxina viene assunta alle ore 7.00 mentre l'esomeprazolo 40 mg alle ore 8.00, con un intervallo di circa un'ora. Le evidenze scientifiche disponibili, tra cui lo studio sopra citato, suggeriscono che, in realtà, il distanziamento orario tra LT4 e inibitore di pompa protonica non influisce in modo significativo sulla riduzione dell'assorbimento. L'IPP inibisce la secrezione acida nello stomaco in modo prolungato nel tempo; pertanto, nel caso della paziente, l'intervallo di un'ora tra la somministrazione dei due principi attivi non consente di escludere la possibilità di instaurarsi dell'interazione. Inoltre, considerando il progressivo incremento del dosaggio di levotiroxina registrato nel corso degli anni, si conclude che la terapia cronica con esomeprazolo potrebbe aver contribuito all'aumento del fabbisogno di LT4, sebbene tale associazione non possa essere considerata come unico fattore incidente.

Influenza dell'alimentazione sull'assorbimento di Levotiroxina

Anche alcuni componenti della dieta della donna possono contribuire ad una riduzione dell'assorbimento di levotiroxina e il primo che si cita è il caffè espresso. La capacità del caffè di sequestrare LT4, impedendone l'assorbimento di dosi ottimali, è stata ampiamente discussa e dimostrata in letteratura. In particolare, sono interessanti i dati che derivano da uno studio condotto su sei donne ipotiroidee a confronto con nove donne sane, alle quali vengono somministrate due compresse di levotiroxina 100 µg , in tre test differenti, con caffè, acqua e infine acqua seguita dopo 60 minuti da caffè. Si studiano l'aumento incrementale medio e di picco della concentrazione sierica di LT4 (Cmax), oltre al relativo tempo impiegato per raggiungerlo (Tmax). Analizzando i risultati ottenuti, si osserva che il caffè, rispetto all'acqua:

- riduce l'aumento incrementale medio del 36% nelle donne ipotiroidee e del 29% in quelle sane
- riduce l'aumento incrementale di picco del 30% (nelle donne ipotiroidee) e del 19% (nei pazienti sani)
- determina un aumento del Tmax, rispettivamente, di 38 e 43 minuti.

Viceversa, non si osservano differenze significative dei parametri sopra riportati tra il gruppo due (assunzione con solo acqua) e il gruppo tre (assunzione con acqua seguita da caffè a distanza di un'ora), suggerendo dunque che il distanziamento orario di 60 minuti tra farmaco e caffè sia sufficiente per evitare l'instaurarsi dell'interazione e dunque interferire con l'assorbimento del principio attivo. [24]

Considerando dunque i risultati ottenuti da una ricerca in letteratura scientifica, ai fini del lavoro di tesi, è stato condotto uno studio osservazionale ravvicinato delle abitudini quotidiane della donna. In particolare, per un periodo temporale di due settimane nel mese di luglio 2026, sono stati registrati gli orari di assunzione mattutina della terapia a base di Levotiroxina e del caffè, riportati in [Tab 4] e [Tab.5].

Giorno	Orario assunzione LT4	Orario assunzione caffè	Intervallo temporale
Lun 13/07	7.10	7.40	30 minuti
Mar 14/07	6.55	7.35	40 minuti
Mer 15/07	7.15	7.43	28 minuti
Gio 16/07	7.04	7.29	25 minuti
Ven 17/07	7.02	7.38	36 minuti
Sab 18/07	7.00	7.45	45 minuti
Dom 19/07	6.50	7.23	33 minuti

Tab.4 abitudini settimana 1

Giorno	Orario assunzione LT4	Orario assunzione caffè	Intervallo temporale
Lun 20/07	7.20	8.04	44 minuti
Mar 21/07	7.07	7.33	26 minuti
Mer 22/07	6.45	7.23	38 minuti
Gio 23/07	7.14	7.51	37 minuti
Ven 24/07	7.05	7.40	35 minuti
Sab 25/07	7.12	7.36	24 minuti
Dom 26/07	7.35	8.12	37 minuti

Tab.5 abitudini settimana 2

Nonostante, dunque, la paziente riferisca di non assumere cibi solidi e liquidi per almeno un'ora dalla terapia a base di levotiroxina, dall'osservazione delle sue abitudini emergono risultati contrastanti. Nel corso dei 14 giorni di studio, la donna ha assunto tutti i giorni il caffè entro i 45 minuti dal principio attivo e non si riportano intervalli superiori o pari i sessanta minuti di distanziamento consigliati. Inoltre, sul campione di 14 giorni, in 4 giorni si registra un intervallo temporale di attesa inferiore ai 30 minuti e nei restanti dieci giorni risulta compreso tra i 31 e i 45 minuti. Il tempo di attesa medio è pari a 34 minuti circa.

Si conclude che tale modalità di assunzione potrebbe rappresentare un potenziale fattore incidente sulla riduzione dell'assorbimento della levotiroxina, in quanto la levotiroxina deve essere assunta in una condizione di digiuno viscerale (almeno 60 minuti prima della colazione e distanziata di almeno 2-4 ore da integratori e latticini). È necessario però considerare che questa conclusione si basa solamente sulle informazioni disponibili in letteratura, in quanto, nel caso specifico della paziente, non si hanno a disposizione dati che derivano da misurazioni biochimiche, come dosaggi di LT4 o TSH ematici, necessarie per la conferma dell'ipotetica interazione. Il fatto che la paziente, nell'arco dei quattordici giorni presi in esame, non abbia mai assunto levotiroxina e caffè a distanza di almeno di un'ora permette di ipotizzare dunque, sulla base delle informazioni raccolte dalla letteratura e dei consigli dei medici, che il caffè possa influire sull'assorbimento del principio attivo ma non è possibile confermare un rapporto di causalità diretto.

3.2 Influenza dei lassativi osmotici sull'assorbimento dei farmaci

La stitichezza è un fenomeno particolarmente diffuso tra la popolazione anziana. Una progressiva sedentarietà, una dieta priva di fibre e, in generale, carenze nutrizionali sono fattori che possono peggiorare la condizione di stipsi cronica nei soggetti anziani. Nel caso clinico della paziente, emergono altri due fattori in grado di incidere sulla regolarità dell'alvo, ovvero l'operazione di resezione anteriore del retto per presenza di cellule tumorali e la terapia antidolorifica a base di tapentadolo 50 mg.

I lassativi osmotici rappresentano un'opzione terapeutica valida e ampiamente utilizzata. Infatti, molecole come il macrogol (presente in commercio in formulazioni con diversi pesi molecolari) e il lattulosio in sciroppo aumentano il volume dei fluidi nelle feci, favorendone l'eliminazione. Migliorando dunque la consistenza delle feci, questi lassativi permettono di regolarizzare il transito intestinale; per esercitare la loro azione però non vengono assorbiti in seguito a

somministrazione per via orale e sono escreti quasi completamente immodificati nelle feci. Per questo motivo, l'assunzione di queste molecole da parte di soggetti anziani in politerapia deve essere attentamente valutata, soprattutto dal punto di vista dell'adeguato distanziamento orario dalle terapie croniche, in quanto è possibile che ne vadano a ridurre l'assorbimento. I principi attivi più sensibili rimangono quelli con un indice terapeutico ristretto, tra cui digossina, antiepilettici e anticoagulanti. [25]

A dimostrarlo è uno studio che valuta proprio l'influenza sull'assorbimento di digossina in seguito ad assunzione di lassativi osmotici come Macrogol 4000. I 18 volontari sani selezionati, 10 uomini e 8 donne, sono di età compresa tra i 22 e i 36 anni. Lo studio è avvenuto in due fasi; nella fase uno, ai soggetti è stata somministrata una singola dose di digossina 0,5 mg. Dopo un periodo di wash-out, nella seconda fase si somministra la stessa dose di digossina associata a 20 g di macrogol 4000; il macrogol viene assunto anche nei quattro giorni precedenti e nei tre giorni successivi alla seconda somministrazione di digossina. Tramite un campione di sangue prelevato in 21 tempi differenti, si osserva che la somministrazione concomitante di macrogol 4000 determina una riduzione del 40% dei valori medi di Cmax della digossina ma senza determinare differenze statisticamente significative sui valori di Tmax, suggerendo una riduzione del processo di assorbimento del principio attivo. Infatti, essendo un lassativo osmotico, il macrogol agisce aumentando la quantità di fluidi a livello intestinale, causando una riduzione della concentrazione di digossina nel sito di assorbimento. Ciò nonostante, nei 18 soggetti volontari non sono state riscontrate variazioni dell'effetto terapeutico della digossina. [26]

Lo studio citato rappresenta pertanto un'evidenza clinica della presenza di un'interazione farmacocinetica e la concomitante assunzione di un lassativo osmotico e di un farmaco potrebbe dunque influenzare l'assorbimento, la concentrazione plasmatica e dunque l'effetto terapeutico finale di quest'ultimo. Tuttavia, l'entità di tale interazione non è uniforme per tutti i principi attivi assunti

per via orale, in quanto incidono il dosaggio, la formulazione del lassativo e soprattutto i tempi di somministrazione. Rimane pertanto di fondamentale importanza la valutazione delle tempistiche corrette di assunzione del lassativo, al fine di evitare l'instaurarsi di un'interazione con il principio attivo con conseguenze potenzialmente rilevanti dal punto di vista clinico.

3.3 Interazioni in fase di metabolismo

Per il controllo dell'ipercolesterolemia, alla paziente si somministra tutti i giorni una terapia a base di simvastatina/ezetimibe 10mg/10mg, una compressa alla sera. L'utilizzo di statine nella popolazione anziana rappresenta un rischio, in quanto spesso sono soggetti con multi-morbilità e in politerapia; dunque, risulta semplice determinare l'innesco di un'interazione. [27]

Le statine agiscono come inibitori selettivi dell'HMGCoA reduttasi, enzima coinvolto nella sintesi del colesterolo; in questo caso, la simvastatina si trova in formulazione associata all'ezetimibe, inibitore della proteina di trasporto NPC1L1, presente sulla membrana degli enterociti intestinali. L'inibizione avviene tramite l'instaurarsi di un legame semplice, determinando una riduzione dell'assorbimento di colesterolo a livello intestinale. Inoltre, ezetimibe è in grado di aumentare l'espressione dei recettori delle LDL a livello epatico, favorendo il fenomeno di captazione nel sangue. Pur riducendo l'assorbimento intestinale e la concentrazione plasmatica di LDL, si osserva che l'ezetimibe non determina alterazioni dei livelli sierici di altri farmaci utilizzati per il trattamento dell'ipercolesterolemia, tra cui le statine. [28]

Le statine possiedono peculiari caratteristiche farmacocinetiche, in particolare in fase di metabolismo. Come mostra la tabella riportata in [Figura 5], la simvastatina subisce metabolismo da parte del citocromo P450 (CYP450) e risulta una dei principi attivi, della categoria presa in esame, più sensibili all'inibizione di tale isoforma, insieme alla lovastatina.

Enzima o sistema di trasporto	Substrato	Inibitori	Induttori
CYP3A4	Atorvastatina Lovastatina* Simvastatina*	Acido fusidico, alprazolam, amiodarone, amlodipina, amprenavir, antidepressivi triciclici, aprepitant, atazanavir, azitromicina, bicalutamide, boceprevir, cilostazolo, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina, conivaptan, corticosteroidi, crizotinib, ciclosporina, danazol, darunavir, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fluoxetina, fluvoxamina, fosamprenavir, imatinib, indinavir, isoniazide, itraconazolo, ketoconazolo, lapatinib, lopinavir, mibefradil, midazolam, nefazodone, nelfinavir, nilotinib, pazopanib, posaconazolo, ranitidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir, sertralina, sildenafil, sirolimus, succo di pompelmo, tacrolimus, tamoxifen, telaprevir, telitromicina, ticagrelor, venlafaxina, verapamil, voriconazol0, warfarin, zileuton	Aprepitant, armodafinil, barbiturici, carbamazepina, ciclofosfamide, desametasone, fenobarbital, fenitoina, iperico, omeprazolo, pioglitazone, prednisone, rifampicina, vemurafenib

Figura 5. Farmaci induttori e inibitori del CYP3A4 [27]

Diversi sono i farmaci assunti dalla paziente che possono influire sull'azione dell'isoforma di citocromo che metabolizza la simvastatina; si evidenziano alprazolam e amlodipina (inibitori), oltre all'omeprazolo (IPP, come induttore). Sebbene per l'alprazolam, in letteratura, non sono presenti studi che riguardano la sua potenziale capacità di inibizione del CYP450, emergono alcune evidenze per l'amlodipina. Essa è un calcio-antagonista utilizzata per il controllo della pressione arteriosa; è assunta dalla paziente in dosaggio pari a 10 mg (in associazione a Olmesartan 40 mg) al mattino e 5 mg al pomeriggio.

La possibile interazione che si instaura tra amlodipina e simvastatina è stata dimostrata in uno studio del 2005 [29]. In particolare, questa sperimentazione clinica è stata condotta su otto pazienti con ipertensione e ipercolesterolemia, ai quali sono stati somministrati per quattro settimane simvastatina 5 mg/die per via orale. Successivamente, per altre quattro settimane, si somministra simvastatina 5 mg/die combinata ad amlodipina 5 mg/die, senza modifiche della via di somministrazione. In seguito alla somministrazione combinata dei due farmaci, si osserva un aumento dei valori della concentrazione plasmatica massima (Cmax) della statina. Il valore medio di Cmax registrato nelle quattro settimane di trattamento con singola simvastatina è pari a 9,6 ± 3,7 ng/ml, in aumento a 13,7 ± 4,7 ng/ml in seguito alla somministrazione associata dei due principi attivi.

L’aumento della concentrazione plasmatica di simvastatina è dovuta all’azione di inibizione dei citocromi metabolizzanti da parte di amlodipina; infatti, nel momento in cui gli enzimi responsabili del metabolismo sono inibiti, si verifica un aumento dei livelli di farmaco substrato nel sangue, in quanto, se non metabolizzato, non può essere eliminato.

Considerando l’efficacia passata e attuale della terapia a base di statine nel controllo dei livelli di colesterolo della donna e considerando che non sono mai stati riferiti eventi avversi tipici di un’aumentata esposizione alle statine, ovvero debolezza muscolare, crampi, mialgie, miopatia e rabdomiolisi [30], si può considerare remota la possibilità che questi due farmaci interagiscano nel caso clinico in studio, in quanto le dosi prescritte sono sicure ma l’interazione analizzata rimane comunque reale e documentata in letteratura, dunque è necessario monitorare e riferire al medico curante eventuali sintomi della paziente.

4. Interazioni Farmacodinamiche

4.1 Le benzodiazepine

La paziente in esame assume due molecole appartenenti alla classe farmacologica delle benzodiazepine; si tratta di Lorazepam 2,5 mg e Bromazepam gocce. Questi principi attivi sono stati prescritti per il trattamento di insonnia e stati di ansia pronunciati; in particolare, il lorazepam da assumere tutte le sere per favorire il sonno e il rilassamento mentre il bromazepam in gocce da assumere tutti i giorni per monitorare attacchi di ansia marcati.

Queste molecole, appartenendo alla medesima classe farmacologica, agiscono con meccanismo d'azione identico, ovvero come agonisti del recettore GABA-A, il recettore del principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso. Legandosi al proprio sito allosterico sul recettore, in presenza di GABA, la benzodiazepina determina un aumento dell'affinità del GABA per il proprio recettore, aumentando il flusso degli ioni cloruro Cl- in entrata nella cellula [Figura 6]. Questo scatena iperpolarizzazione, ovvero il meccanismo alla base dell'inibizione dell'attività cellulare e neuronale.

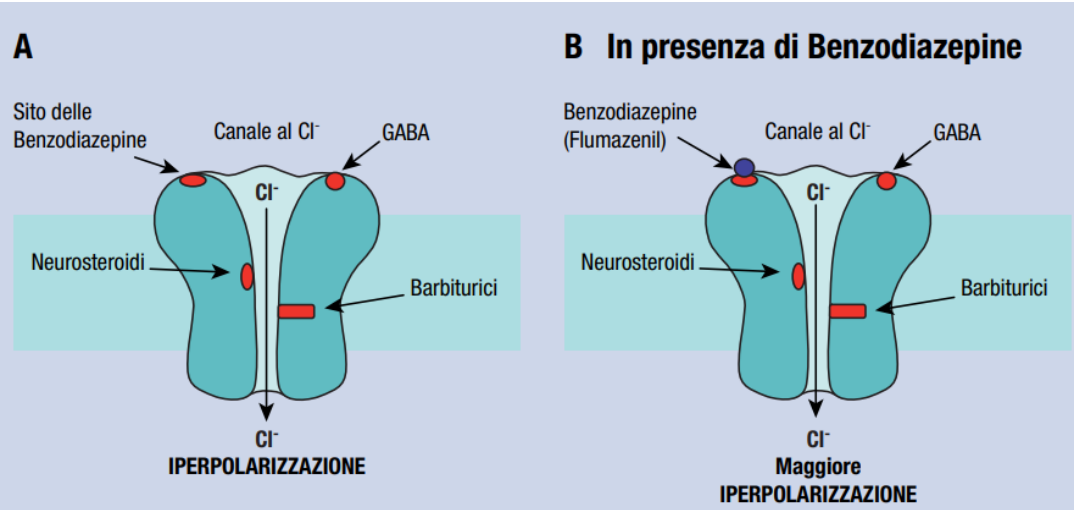


Figura 6. Meccanismo del recettore GABA-A in assenza e in presenza di benzodiazepine [31]

Uno dei principali criteri di classificazione di queste molecole si basa sulla durata d'azione, parametro che dipende direttamente dall'emivita del principio attivo; in particolare, si possono distinguere benzodiazepine con breve, intermedia o lunga durata d'azione.

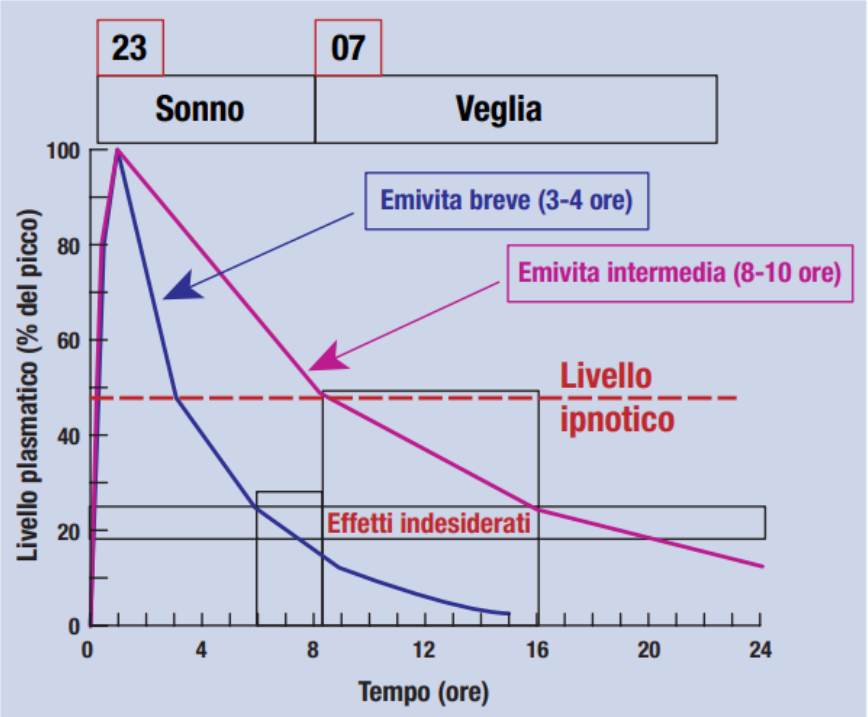


Figura 7. Emivita dei farmaci ed effetti indesiderati [31]

Il grafico riportato in [Figura 7] studia come l'emivita delle diverse tipologie di benzodiazepine possa essere associata all'insorgenza di effetti indesiderati. In particolare, le benzodiazepine a breve emivita (linea blu) raggiungono velocemente il picco di concentrazione plasmatica ma sono eliminate altrettanto velocemente; infatti, la loro concentrazione scende al di sotto della soglia del livello ipnotico (ovvero la quantità di principio attivo in circolo necessaria a determinare effetto ipnotico) dopo poche ore dall'assunzione. Per questo motivo, sono prevalentemente utilizzate per la gestione di difficoltà all'addormentamento.

Viceversa, le benzodiazepine a emivita intermedia (linea fucsia, 8-10 ore) raggiungono il picco di concentrazione plasmatica dopo circa due ore dall'assunzione e sono eliminate molto più lentamente; ciò significa che determinano insorgenza di un effetto più prolungato nel tempo. Infatti, i livelli plasmatici di queste benzodiazepine impiegano circa otto ore per scendere al di sotto della soglia ipnotica e perciò sono prescritte per insonnia associata a risvegli notturni frequenti [31].

Inoltre, dal grafico emerge che una concentrazione plasmatica al di sotto del livello ipnotico non è sufficiente ad escludere la possibilità di insorgenza di effetti indesiderati. Con il passare del tempo, dunque, la concentrazione plasmatica di benzodiazepina scende al di sotto della soglia ipnotica ma, per numerose ore in seguito alla somministrazione, è possibile che persistano effetti collaterali, tra cui mal di testa, confusione mentale, amnesie, sedazione eccessiva, nausea, vomito e diarrea. Inoltre, i soggetti anziani sono più sensibili, rispetto ai soggetti più giovani, a effetti depressivi e sonnambulismo. [32]

In particolare, sia il Lorazepam che il Bromazepam assunti dalla donna sono classificati come benzodiazepine ad azione intermedia, in quanto, rispettivamente, presentano un tempo di dimezzamento pari a circa 10-16 ore e 10-20 ore. [32]

Considerando l'intervallo temporale tra le somministrazioni, ovvero il bromazepam gocce assunto alle 9 del mattino e il lorazepam 2.5 mg alle 22 di sera e tenendo in considerazione i rispettivi tempi di dimezzamento delle molecole sopra citati, è possibile ipotizzare una sovrapposizione delle esposizioni ai due principi attivi. Infatti, all'atto dell'assunzione del Lorazepam alle 22, è possibile che nell'organismo sia ancora presente una quota di Bromazepam, contribuendo al potenziamento degli effetti sedativi a carico del sistema nervoso centrale, con possibile aumento del rischio di insorgenza di effetti indesiderati. Inoltre, va considerato che il potenziamento della depressione respiratoria a carico del SNC si relaziona all'età della donna, in quanto nei soggetti anziani aumenta

drasticamente il rischio di sedazione diurna, confusione, atassia e cadute (con rischio di fratture).

4.1.2 Tolleranza e usi impropri di benzodiazepine

Dalle linee guida internazionali emerge che le benzodiazepine sono molecole adatte a terapie di breve-media durata (intorno alle quattro settimane, salvo specifiche circostanze cliniche) e dunque non sono indicate per il trattamento di casi di ansia e insonnia cronici, in quanto le conseguenze che ne potrebbero derivare sono fenomeni di tolleranza e dipendenza. È stato dimostrato che la riduzione della sensibilità agli effetti sedativi e ipnotici delle benzodiazepine, nota appunto come tolleranza, si manifesta rapidamente mentre la tolleranza all'effetto ansiolitico si potrebbe sviluppare solo in seguito a terapie particolarmente prolungate. [33]

Ciò nonostante, le benzodiazepine rimangono una classe farmacologica ampiamente prescritta. Il rapporto OsMed del 2024 registra una spesa complessiva per ansiolitici, ipnotici e sedativi a carico del cittadino pari a 605 milioni di euro; di questi, le benzodiazepine rappresentano il 61% della spesa totale della categoria. In termini di consumo, si stimano circa 24,4 dosi al giorno ogni mille abitanti ma frequentemente si verificano episodi di utilizzo inappropriato di questi farmaci, tra cui: utilizzo a dosaggi non terapeutici, prescrizioni per periodi prolungati, utilizzo di scorte domestiche senza indicazione precisa del medico, associazione di benzodiazepine diverse ma soprattutto si registra un' assenza di monitoraggio del decorso della terapia da parte dei medici prescrittori. [34]

L'impiego prolungato di benzodiazepine deve pertanto essere valutato attentamente, soprattutto quando riguarda soggetti anziani, nei quali un aumento del carico sedativo comporta una serie di eventi avversi e incide sul rischio di cadute. Il problema, dunque, non risiede esclusivamente nella prescrizione della benzodiazepina ma nella possibilità che una terapia concepita come temporanea,

in assenza di un adeguato monitoraggio, possa trasformarsi in un trattamento cronico “fai da te”, alimentato dall’ormai semplicità di reperire scorte di questi farmaci.

4.2 Oppioidi e benzodiazepine

Oltre all’effetto sinergico di sedazione dato dall’assunzione di due diverse benzodiazepine, ad esse si associa anche una terapia a base di tapentadolo 50 mg, derivato oppioide ampiamente utilizzato nella terapia del dolore. Diversi sono gli studi e i riferimenti in letteratura con cui si afferma che l’associazione di queste due categorie farmaceutiche, ovvero benzodiazepine e oppioidi, può rivelarsi letale soprattutto in termini di depressione respiratoria, in quanto considerata un’interazione Major dai sistemi di rilevazione di interazioni (come, per esempio, Drug Interaction Checker).

Gli oppioidi sono derivati della morfina che generano un effetto analgesico interagendo con tre tipologie di recettori principali, ovvero i recettori mu, delta e kappa-oppioidi, localizzati a livello del sistema nervoso centrale e periferico, neuroni enterici inclusi. Proprio a causa della localizzazione di questi recettori in diversi tessuti, l’utilizzo di farmaci oppioidi è frequentemente associato alla comparsa di effetti collaterali, tra cui stitichezza, nausea, vomito e depressione respiratoria. [35]

Considerando che a livello dei neuroni dei centri di controllo della respirazione, nel tronco encefalico, sono espressi i recettori GABA e i recettori oppioidi, è possibile affermare che entrambe queste classi farmacologiche influiscono negativamente sulla respirazione. Infatti, le benzodiazepine possono determinare una riduzione del volume corrente mentre gli oppioidi hanno capacità di ridurre direttamente la frequenza respiratoria. [36]

L’associazione di benzodiazepine ed oppioidi costituisce dunque un esempio di interazione farmacodinamica, in quanto, pur essendo classi farmacologiche differenti che agiscono con meccanismi d’azione differenti, entrambe possono potenziare gli effetti sedativi sul sistema nervoso centrale e potrebbero determinare, nei casi più gravi, depressione respiratoria. La loro concomitante somministrazione richiede pertanto un’attenta valutazione e un adeguato monitoraggio, soprattutto se si tratta di terapie a lungo termine come quelle analizzate.

4.2.1 La stipsi da oppioidi

Sebbene gli oppioidi rappresentino un’opzione analgesica valida, rimangono molecole caratterizzate da numerosi effetti collaterali; per questo motivo, andrebbero prescritti soltanto quando strettamente necessari e richiedono un monitoraggio continuo del rapporto rischio-beneficio. Infatti, gli oppioidi possiedono la capacità di legarsi ai recettori μ presenti a livello gastrointestinale, causando una condizione definita come *OIC* (costipazione indotta da oppioidi).

Il rischio di OIC aumenta all’aumentare dell’età del paziente in terapia e si differenzia dalle altre forme di costipazione; infatti, legandosi ai recettori μ, gli oppioidi provocano alterazioni a livello della motilità gastrointestinale, dell’assorbimento dei fluidi e della contrazione dello sfintere. Inoltre, una delle complicazioni legata a questa tipologia di costipazione è che non migliora con il passare del tempo, né tanto meno con il proseguimento della terapia. Da un’indagine condotta negli Stati Uniti emerge che tra i soggetti che hanno provato a modificare la dose di oppioidi per ridurre il fenomeno di stipsi, oltre il 90% della popolazione presa in studio ha riscontrato un aumento del dolore.

L’assunzione di una terapia a base di tapentadolo, per la donna del caso clinico, rappresenta un fattore contribuente alla già presente condizione di costipazione. Si ricorre dunque all’utilizzo di lassativi osmotici, tra cui macrogol e sciroppo di

lattulosio; queste molecole permettono parzialmente di risolvere il sintomo in quanto favoriscono il transito intestinale ma senza agire direttamente sulla causa primaria. Si rende dunque necessaria una migliore gestione dell'effetto collaterale, soprattutto quando l'assunzione all'occorrenza di lassativi non si dimostra più efficace. Ad esempio, i PAMORA (antagonisti dei recettori μ-oppioidi periferici) sono stati sviluppati proprio per antagonizzare l'effetto del farmaco oppioide sui recettori presenti nel sistema gastro-intestinale, senza modificare l'azione analgesica centrale. [37]

4.3 La difficoltà nella gestione del dolore

La donna assume una terapia antiaggregante a base di acetilsalicilato di Lisina, un sale dell'acido acetilsalicilico (ASA), in dosaggio pari a 160 mg al giorno. Questa terapia cronica preclude la possibilità di assunzione di numerosi farmaci per il trattamento del dolore, appartenenti alla famiglia dei FANS (antinfiammatori non steroidei).

Sebbene i FANS rimangano i farmaci d'elezione per il trattamento di forme di dolore associate ad infiammazione, è necessario prestare attenzione alla loro assunzione da parte di soggetti anziani con malattie cardiache, in quanto possono causare complicazioni sia a livello renale che a livello cardiovascolare, in seguito all'inibizione della sintesi di prostanoidi specifici coinvolti in funzioni omeostatiche. Inoltre, sia l'acido acetilsalicilico che i FANS agiscono sullo stesso sito di legame a livello della COX-1, determinando un'inattivazione, rispettivamente, irreversibile e reversibile dell'enzima. Dunque, alcuni FANS possono competere con l'aspirina per il legame al sito, riducendo l'effetto antiaggregante della terapia con ASA. [38]

Inoltre, nuove evidenze scientifiche hanno dimostrato la capacità di FANS di favorire un processo aterosclerotico e un effetto pro-aritmico, soprattutto nei casi di fibrillazione atriale. [39]

Si prendono i considerazione i risultati ottenuti da uno studio pubblicato nel 2001, volto a determinare l'influenza sull'effetto antiaggregante dell'aspirina da parte dei farmaci inibitori delle ciclo-ossigenasi [40]. In particolare, si tratta di uno studio crossover randomizzato, nel quale i soggetti volontari, di età compresa tra 18 e 65 anni, sono stati suddivisi in tre gruppi. Il gruppo uno ha ricevuto aspirina (81 mg) due ore prima di ibuprofene 400 mg per sei giorni e dopo un periodo di washout di 14 giorni, si somministrano gli stessi farmaci in ordine inverso (prima ibuprofene e poi aspirina). Il protocollo rimane il medesimo per il gruppo due ma i farmaci somministrati sono aspirina 81 mg e poi paracetamolo 1000 mg; infine, al terzo gruppo si somministra prima aspirina e poi rofecoxib 25 mg. Le valutazioni delle concentrazioni plasmatiche di trombossano A2 (fattore indice dell'inibizione delle COX-1) e dell'aggregazione piastrinica si eseguono prima della somministrazione del primo farmaco, dopo 1 ora, 2 ore, 6 ore, 12 ore e 24 ore dalla somministrazione del primo farmaco e infine prima della somministrazione del secondo farmaco. Questo protocollo viene effettuato il giorno 1 e ripetuto il giorno 6. I grafici in [Figura 8] riportano i risultati ottenuti.

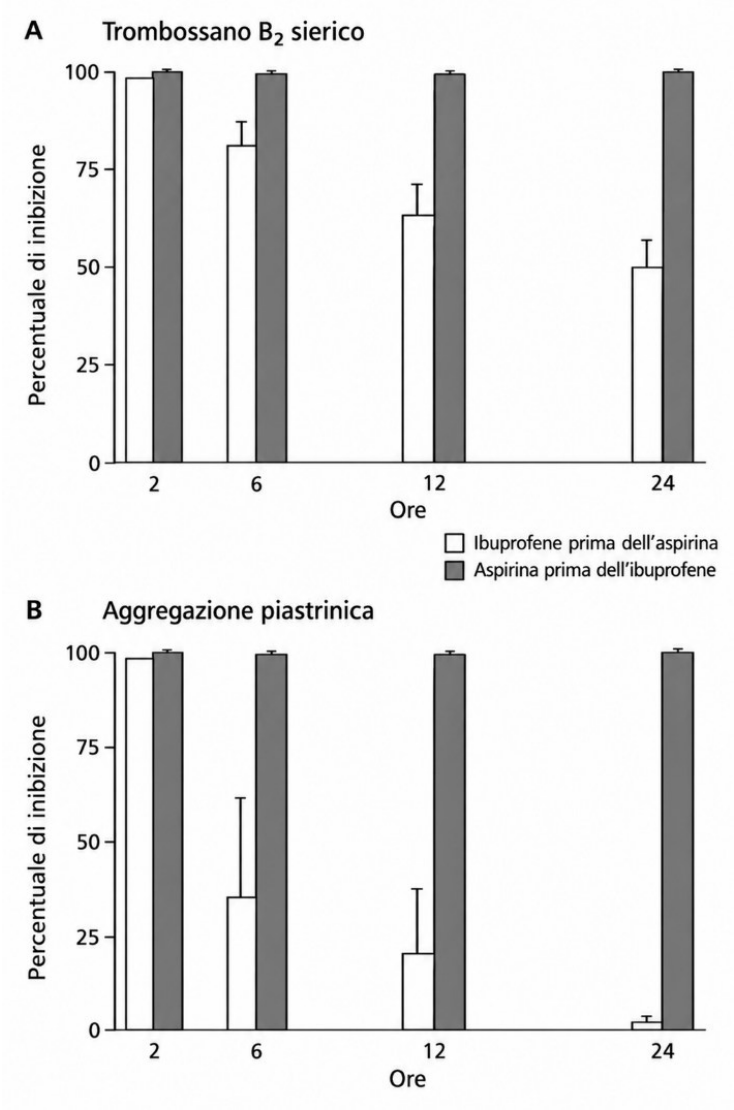


Figura 8. Inibizione media dell'attività della ciclossigenasi-1 piastrinica, valutata mediante la misurazione del trombossano B2 sierico (A) e inibizione dell'aggregazione piastrinica (B) in soggetti che assumevano ibuprofene prima dell'aspirina o aspirina prima dell'ibuprofene al sesto giorno di somministrazione prolungata (modificata da [40])

In particolare, ventiquattro ore dopo la somministrazione del primo farmaco al giorno sei, la percentuale media di inibizione dell'aggregazione piastrinica è pari al 2% nei soggetti che assumevano ibuprofene prima di aspirina. Tale dato percentuale rilevato è indice di una marcata riduzione dell'inibizione di aggregazione piastrinica a 24 ore dalla somministrazione del farmaco. Per quanto riguarda il paracetamolo, dallo studio emerge che nei soggetti che assumevano paracetamolo prima di aspirina non si sono verificati particolari alterazioni sull'attività di inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Alla luce di questi risultati, nel caso clinico della donna, si conclude che è opportuno prestare attenzione all'assunzione di FANS e aspirina, in quanto alcuni antinfiammatori non steroidei, come l'ibuprofene, potrebbero interferire con l'azione antiaggregante dell'aspirina stessa. Ciò complica la gestione farmacologica del dolore per la paziente, soprattutto per quanto riguarda mal di testa ed emicranie ricorrenti, dolori ossei ed articolari dovuti ad uno stato infiammatorio; l'impiego di questi medicinali dovrebbe dunque sempre essere valutato dal medico curante. In questo contesto, l'assunzione di paracetamolo 1000 mg potrebbe rappresentare un'opzione analgesica preferibile, in quanto, come dimostrato dallo studio, la sua assunzione con aspirina non determina alcun effetto marcato sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica.

4.4 ASA e Olmesartan

L'olmesartan è un principio attivo utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, dell'insufficienza cardiaca e della cardiopatia ischemica nei soggetti adulti. Appartiene alla famiglia dei sartani, i quali agiscono come antagonisti dei recettori AT1 dell'angiotensina II e inibiscono il sistema renina-angiotensina; inoltre, l'olmesartan medoxomil è formulato come profarmaco, dunque viene rapidamente metabolizzato e convertito nel suo metabolita attivo olmesartan. [41]

L’interazione tra olmesartan e FANS è primariamente descritta nel foglietto delle informazioni relative al principio attivo; infatti, i FANS, incluso l’acido acetilsalicilico ad alti dosaggi, ovvero superiori ai tre grammi al giorno, possono determinare una riduzione della funzionalità renale, aumentando il rischio di sviluppare una condizione di insufficienza d’organo.

Inoltre, la letteratura ha evidenziato la possibilità che i FANS interferiscano con il controllo della pressione arteriosa, riducendo l’efficacia della terapia antipertensiva. Il meccanismo alla base è riconducibile all’inibizione della ciclossigenasi, il principale enzima coinvolto nella conversione del substrato acido arachidonico in prostaglandine e prostanoidi. Sebbene queste molecole siano i principali mediatori dell’infiammazione, a livello renale esercitano delle funzioni importanti in termini di regolazione della perfusione renale, della filtrazione glomerulare e della escrezione e ritenzione tubulare di acqua e sodio. La riduzione della sintesi di prostaglandine si traduce dunque, a livello renale, in una vasocostrizione dell’arteriola afferente e un aumento di ritenzione di acqua ed elettroliti, da cui deriva un aumento della pressione sanguigna. Questo fenomeno assume una rilevanza maggiore nei pazienti con insufficienza cardiaca, età avanzata o con pregressa compromissione della funzione renale. [42]

Si prende in considerazione uno studio condotto su 17 pazienti con ipertensione, di cui 7 trattati con enalapril (ACE-inibitore) e 10 trattati con losartan (molecola appartenente alla stessa classe farmacologica dell’olmesartan assunto dalla paziente) per almeno dodici settimane prima dello studio. Ogni soggetto volontario viene sottoposto ad un ciclo di due settimane di placebo, due settimane di ASA 81 mg/die e ulteriori due settimane di ASA 325 mg/die, con un periodo di wash out di due settimane tra ciascun trattamento. In particolare, nel gruppo di soggetti trattati con losartan non si registrano alterazioni dei valori di pressione arteriosa media, di sistolica e di diastolica. Ciò significa che dosi di acido acetilsalicilico comprese tra 81 e 325 mg non generano effetti significativi sulla pressione di pazienti ipertesi. [43]

Considerando che la paziente assume acido acetilsalicilico in dosaggio pari a 160 mg/die come terapia antiaggregante, le evidenze disponibili non indicano la possibilità di interferenza con una terapia ipotensiva a base di olmesartan 40 mg e amlodipina 10 mg. Pertanto, l'interazione farmacodinamica tra ASA e antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone rimane teoricamente possibile ma, alle dosi di acido acetilsalicilico assunte dalla paziente, non risulta sufficientemente documentata dalla letteratura.

4.5 Duplicazione terapeutica di amlodipina

Si definisce duplicazione terapeutica la pratica di prescrizione di più principi attivi per il trattamento della stessa patologia. Nel caso clinico analizzato si osserva che la donna assume una specialità medicinale a base di olmesartan 40 mg e amlodipina 10 mg al mattino, terapia per il controllo della pressione arteriosa. Nel pomeriggio si ripete l'assunzione di sola amlodipina 5 mg, per un dosaggio totale di 15 mg/die.

In realtà, le forme farmaceutiche contenenti più principi attivi sono definite *combinazioni a dose fissa* (FDC) e sono sempre più diffuse. Unire principi attivi che agiscono su bersagli diversi, ma coinvolti nella gestione della stessa patologia, significa sfruttare gli effetti sinergici degli stessi per ottenere una terapia di efficacia superiore rispetto alla monoterapia. L'ipertensione rappresenta una patologia in cui le FDC sono ampiamente diffuse, in quanto, soprattutto nella popolazione anziana, consentono di ridurre il numero di forme farmaceutiche assunte quotidianamente e dunque migliorare l'aderenza alle terapie. Tuttavia, essendo formulazioni caratterizzate da un dosaggio fisso, le FDC complicano la gestione di eventuali modifiche della terapia; infatti, in caso di comparsa di effetti indesiderati oppure di mancata efficacia, per i medici risulta più difficile individuare il principio attivo responsabile della manifestazione clinica e comprendere se il relativo dosaggio sia insufficiente o eccessivo. Inoltre, la

presenza di più principi attivi all'interno della stessa specialità medicinale aumenta il rischio di errori di prescrizione e di dispensazione. [44]

Dall'analisi delle cartelle della paziente, si conclude che la seconda prescrizione di amlodipina 5 mg rappresenta, in realtà, un fenomeno di duplicazione terapeutica intenzionale, ovvero stabilita volontariamente dal medico di medicina generale e non è riconducibile, dunque, ad un errore di prescrizione. I risultati del monitoraggio pressorio delle 24 ore (holter pressorio) riportano un incremento dei valori di pressione sistolica e diastolica nelle ore pomeridiane. Per tale motivo, il medico curante ha ritenuto opportuno aumentare la dose di amlodipina di 5 mg, che la paziente assume, infatti, proprio nel tardo pomeriggio.

Conclusioni

In questo lavoro di tesi sono state analizzate diverse interazioni farmacologiche che si possono instaurare in uno schema terapeutico come quello del caso clinico. A partire dalle interazioni farmacocinetiche, si è studiato come diversi sono i principi attivi e i componenti della dieta che possono influire e ridurre l'assorbimento di Levotiroxina, tra cui gli inibitori di pompa protonica e il caffè. In particolare, considerando le abitudini di assunzione di quest'ultimo della donna, determinate tramite uno studio osservazionale di quattordici giorni, si può affermare che esse rappresentano un fattore di rischio per la riduzione dell'assorbimento della levotiroxina. Per quanto riguarda le interazioni farmacodinamiche, la possibilità di interazione tra le diverse benzodiazepine e oppioidi assunti dalla paziente rimane reale e ampiamente documentata. Infatti, l'aumento del carico sedativo incide particolarmente sulla qualità di vita della paziente, la quale, frequentemente, avverte stordimento, giramenti di testa e rappresenta un fattore di rischio di cadute. Da non sottovalutare rimane la gestione del dolore associato ad infiammazione, considerando che l'assunzione di FANS dovrebbe essere evitata per non determinare una riduzione di efficacia della terapia antiaggregante.

Sebbene le interazioni analizzate siano note, dall'analisi delle cartelle cliniche della donna non sono emerse modifiche delle terapie giustificate esclusivamente dalla possibilità di interazione con altri farmaci, ma più per dosaggi inizialmente non adeguati alla risoluzione del sintomo o della patologia connessa. L'approfondita analisi del caso clinico mette però in luce come la gestione del paziente anziano in politerapia richieda un approccio strutturato di *Medication Review* ma soprattutto emergono precise opportunità di ottimizzazione dello schema terapeutico, di seguito riassunte:

1. *Ottimizzazione della terapia tiroidea***;** alla luce della difficoltà riscontrata nel mantenere il distanziamento di 60 minuti tra l'assunzione di Levotiroxina, l'inibitore di pompa protonica e il caffè, potrebbe essere presa in considerazione la transizione verso formulazioni in capsule molli (*soft-gel*) di LT4, notoriamente meno suscettibili alle variazioni di pH gastrico e alle interferenze alimentari.

2. *Razionalizzazione del carico sedativo; l*a compresenza di due differenti benzodiazepine (Lorazepam e Bromazepam) unite al Tapentadolo espone la paziente a un elevato rischio di sedazione residua e cadute. Un piano concordato di *deprescribing* graduale di una delle due benzodiazepine permetterebbe di ridurre il carico anticolinergico e sedativo sul sistema nervoso centrale.

3. *Eziologia della stipsi;* l'impiego continuativo di lassativi osmotici (Macrogol e Lattulosio) tratta unicamente la sintomatologia. Nei casi di stipsi ostinata indotta da oppioidi (OIC), la letteratura suggerisce la valutazione di farmaci antagonisti periferici dei recettori μ-oppioidi.

In conclusione, lo studio condotto dimostra come il monitoraggio attivo e costante delle abitudini reali del paziente, l'educazione del *caregiver* e la semplificazione degli schemi posologici rappresentino strumenti fondamentali non solo per prevenire interazioni e reazioni avverse, ma anche per garantire un'elevata aderenza terapeutica e tutelare la qualità di vita del paziente geriatrico. Infatti, è fondamentale ricordare che questi pazienti spesso non possiedono più la capacità di assumere le terapie autonomamente in modo corretto, dunque rispettando i dosaggi e gli orari di somministrazione. Inoltre, rappresenta una difficoltà anche la scarsa fiducia che viene riposta nei confronti di professionisti sanitari e dei medicinali stessi; infatti, l'aderenza alle terapie di un paziente non collaborativo, che non crede nell'efficacia dei farmaci che dovrebbe assumere, è una sfida per cui tutt'oggi poche sono le strategie efficaci.

BIBLIOGRAFIA

[1] «Rapporto annuale Istat 2025, un quadro per comprendere meglio il mondo degli anziani», Istat, mag. 2025.

[2] A.M Altieri, «Politerapia e interazioni nella patologia avanzata nell'anziano », Atti della Accademia Lancisiana, Anno Accademico 2021-2022, Vol. LXVI, N. 2 apr.-giu. 2022

[3] «Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia. Rapporto Nazionale 2019.» Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021.

[4] M. Carmignani, A. R. Volpe, «Politerapia. Interazioni farmacologiche», Atti della Accademia Lancisiana, Anno Accademico 2018-2019, Vol. LXIII, N 3 lugl.-sett. 2019.

[5] A. Wiesner, P. Zagrodzki, A. Gawalska, e P. Paśko, «Clinically important interactions of macrolides and tetracyclines with dietary interventions—a systematic review with meta-analyses», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 79, fasc. 11, pp. 2762–2791, nov. 2024, doi: 10.1093/jac/dkae315.

[6] A. Belayneh e F. Molla, «The Effect of Coffee on Pharmacokinetic Properties of Drugs : A Review», *BioMed Research International*, vol. 2020, fasc. 1, p. 7909703, gen. 2020, doi: 10.1155/2020/7909703.

[7] A. C. Fender e D. Dobrev, «Bound to bleed: How altered albumin binding may dictate warfarin treatment outcome», *IJC Heart & Vasculature*, vol. 22, pp. 214–215, mar. 2019, doi: 10.1016/j.ijcha.2019.02.007.

[8] H. M. Bolt, M. Bolt, e H. Kappus, « Interaction of rifampicin treatment with pharmacokinetics and metabolismo of ethinyloestradiol in man», *European Journal of Endocrinology*, vol. 85, fasc. 1, pp. 189–197, mag. 1977, doi: 10.1530/acta.0.0850189.

[9] D. Balayssac, N. Authier, A. Cayre, e F. Coudore, «Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug–drug interactions?», *Toxicology Letters*, vol. 156, fasc. 3, pp. 319–329, apr. 2005, doi: 10.1016/j.toxlet.2004.12.008.

[10] L. Martinez, E. Ekman, e N. Nakhla, «Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults», *Clinical Therapeutics*, vol. 41, fasc. 12, pp. 2612–2628, dic. 2019, doi: 10.1016/j.clinthera.2019.10.002.

[11] W. Ageno, A. S. Gallus, A. Wittkowsky, M. Crowther, E. M. Hylek, e G. Palareti, «Oral Anticoagulant Therapy», *Chest*, vol. 141, fasc. 2, pp. e44S-e88S, feb. 2012, doi: 10.1378/chest.11-2292.

[12] N. Ellison, «Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Edition», *Anesthesia & Analgesia*, vol. 94, fasc. 5, p. 1377, mag. 2002, doi: 10.1097/00000539-200205000-00085.

[13] J. G. Whitwam, «Flumazenil: a benzodiazepine antagonist.», *BMJ*, vol. 297, fasc. 6655, pp. 999–1000, ott. 1988, doi: 10.1136/bmj.297.6655.999.

[14] A. A. Izzo e E. Ernst, «Interactions Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs: An Updated Systematic Review», *Drugs*, vol. 69, fasc. 13, pp. 1777–1798, set. 2009, doi: 10.2165/11317010-000000000-00000.

[15] H. Mashayekhi-Sardoo, A. Mashayekhi-Sardoo, B. D. Roufogalis, T. Jamialahmadi, e A. Sahebkar, «Impact of Curcumin on Microsomal Enzyme Activities: Drug Interaction and Chemopreventive Studies», *CMC*, vol. 28, fasc. 34, pp. 7122–7140, ott. 2021, doi: 10.2174/0929867328666210329123449.

[16] G. J. Kahaly e U. Gottwald-Hostalek, «Use of levothyroxine in the management of hypothyroidism: A historical perspective», *Front. Endocrinol.*, vol. 13, p. 1054983, nov. 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.1054983.

[17] J. Jonklaas *et al.*, «Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone

Replacement», *Thyroid*®, vol. 24, fasc. 12, pp. 1670–1751, dic. 2014, doi: 10.1089/thy.2014.0028.

[18] P. Colucci *et al.*, «A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism», *European Endocrinology*, vol. 9, fasc. 1, p. 40, 2010, doi: 10.17925/EE.2013.09.01.40.

[19] P. J. Kahrilas, H. C. Kim, e J. E. Pandolfino, «Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia», *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, vol. 22, fasc. 4, pp. 601–616, ago. 2008, doi: 10.1016/j.bpg.2007.12.007.

[20] M. Tonini e E. Ubaldi, «Esomeprazolo: dalla farmacologia alla pratica clinica », *Rivista SIMG*, fasc.1, 2004

[21] S. A. Irving, T. Vadiveloo, e G. P. Leese, «Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS)», *Clinical Endocrinology*, vol. 82, fasc. 1, pp. 136–141, gen. 2015, doi: 10.1111/cen.12559.

[22] M. Centanni *et al.*, «Thyroxine in Goiter, *Helicobacter pylori* Infection, and Chronic Gastritis», *N Engl J Med*, vol. 354, fasc. 17, pp. 1787–1795, apr. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa043903.

[23] A. Awasthi, P. P. Chakraborty, N. Agrawal, A. Sinha, A. K. Pandey, e A. Maiti, «Effect of morning versus night-time administration of proton pump inhibitor (pantoprazole) on thyroid function test in levothyroxine-treated primary hypothyroidism: a prospective cross-over study», *Thyroid Res*, vol. 16, fasc. 1, p. 15, giu. 2023, doi: 10.1186/s13044-023-00156-6.

[24] A. Wiesner, D. Gajewska, e P. Paśko, «Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements–A Systematic Review», *Pharmaceuticals*, vol. 14, fasc. 3, p. 206, mar. 2021, doi: 10.3390/ph14030206.

[25] K. A. Lyseng-Williamson, «Macrogol (polyethylene glycol) 4000 without electrolytes in the symptomatic treatment of chronic constipation: a profile of its

use», *Drugs Ther Perspect*, vol. 34, fasc. 7, pp. 300–310, lug. 2018, doi: 10.1007/s40267-018-0532-0.

[26] I. Ragueneau, J. Poirier, N. Radembino, A. B. Sao, C. Funck-Brentano, e P. Jaillon, «Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between digoxin and macrogol 4000, a laxative polymer, in healthy volunteers», *Brit J Clinical Pharma*, vol. 48, fasc. 3, pp. 453–456, set. 1999, doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00025.x.

[27] Bellosta S, Corsini A « Statine: interazioni tra farmaci ed eventi avversi correlati», *G Ital Farmacoecon Farmacoutil*, vol.10, fasc. 2, pp-5-13, 2018.

[28] T. Kosoglou, P. Statkevich, A. O. Johnson-Levonas, J. F. Paolini, A. J. Bergman, e K. B. Alton, «Ezetimibe: A Review of its Metabolism, Pharmacokinetics and Drug Interactions», *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 44, fasc. 5, pp. 467–494, 2005, doi: 10.2165/00003088-200544050-00002.

[29] S. Nishio, H. Watanabe, K. Kosuge, S. Uchida, H. Hayashi, e K. Ohashi, «Interaction between Amlodipine and Simvastatin in Patients with Hypercholesterolemia and Hypertension», *Hypertens Res*, vol. 28, fasc. 3, pp. 223–227, 2005, doi: 10.1291/hypres.28.223.

[30] L. B. Ramsey *et al.*, «The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update», *Clin Pharmacol Ther*, vol. 96, fasc. 4, pp. 423–428, ott. 2014, doi: 10.1038/clpt.2014.125.

[31] Biggio Giovanni, Caputi Achille Patrizio, «Dai meccanismi d'azione alle opzioni terapeutiche per l'insonnia», *Rivista SIMG*, fasc., ott. 2009.

[32] L. Bossini, E. Borghini, A. Fagiolini, «Utilizzi Clinici delle benzodiazepine. Focus: benzodiazepine e disturbi d'ansia», Focus on: benzodiazepine e disturbi d'ansia», *J Psychopathol*, vol. 19, fasc. 3, pp. 272–286, set. 2013.

[33] C. H. Vinkers e B. Olivier, «Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective Receptor Modulators?», *Advances in Pharmacological Sciences*, vol. 2012, pp. 1–19, 2012, doi: 10.1155/2012/416864.

[34] Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali, «L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2024», Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, nov.2025.

[35] M. Z. Imam, A. Kuo, S. Ghassabian, e M. T. Smith, «Progress in understanding mechanisms of opioid-induced gastrointestinal adverse effects and respiratory depression», *Neuropharmacology*, vol. 131, pp. 238–255, mar. 2018, doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.032.

[36] M. Boon, E. Van Dorp, S. Broens, e F. Overdyk, «Combining opioids and benzodiazepines: effects on mortality and severe adverse respiratory events», *Ann Palliat Med*, vol. 9, fasc. 2, pp. 542–557, mar. 2020, doi: 10.21037/apm.2019.12.09.

[37] A. Cuomo, «La gestione multidisciplinare del dolore e della stipsi indotta da oppioidi», *Monografie Società Italiana di Gerontologia e Geriatria*, pp. 4–9, apr. 2026

[38] X. Li *et al.*, «Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal antiinflammatory drugs», *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 111, fasc. 47, pp. 16830–16835, nov. 2014, doi: 10.1073/pnas.1406997111.

[39] D'Ambrosio Gaetano, Parretti Damiano, Alessandra Medolla, «FANS e rischio cardiovascolare», *Rivista SIMG*, vol. 24, fasc. 2, pp. 38–43, aprile 2017

[40] F. Catella-Lawson *et al.*, «Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin», *N Engl J Med*, vol. 345, fasc. 25, pp. 1809–1817, dic. 2001, doi: 10.1056/NEJMoa003199.

[41] C. Borghi e F. Rossi, «Ruolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e dei farmaci che inibiscono tale sistema nelle malattie cardiovascolari: complessità e criticità», *Ipertensione Prevenzione Cardiovascolare*, vol. 22, fasc. 2, pp. 43–71, 2015, doi: 10.1713/1964.21332.

[42] M. C. Houston, «Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives», *The American Journal of Medicine*, vol. 90, fasc. 5, pp. S42–S47, mag. 1991, doi: 10.1016/0002-9343(91)90485-G.

[43] J. Nawarskas, «Effect of aspirin on blood pressure in hypertensive patients taking enalapril or losartan», *American Journal of Hypertension*, vol. 12, fasc. 8, pp. 784–789, ago. 1999, doi: 10.1016/S0895-7061(99)00037-0.

[44] F. Moriarty, K. Bennett, e T. Fahey, «Fixed-dose combination antihypertensives and risk of medication errors», *Heart*, vol. 105, fasc. 3, pp. 204–209, feb. 2019, doi: 10.1136/heartjnl-2018-313492.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare la Professoressa Marchesi Nicoletta per avermi seguito con costanza nella stesura del mio elaborato di tesi. La ringrazio per avermi aiutato e indirizzato nella scelta degli argomenti e per avermi sempre proposto correzioni precise e acute.

Cara famiglia, partiamo da voi. Mamma anto, grazie per essere stata il punto saldo di questo percorso. Nei quattro anni vissuti a Pavia, il nostro rapporto è notevolmente migliorato, tanto quasi da dispiacermi ogni tanto di dover ripartire la domenica sera. Mi hai accompagnato a prendere il treno all'inizio della mia vita da fuorisede, e forse quella è stata anche l'ultima, e le parole che mi hai detto chiudendo la porta me le porto dietro ancora ora (nulla di sentimentale, non sia mai): " la volta che ti laurei, sciapuma tut". Assurdo che sono passati cinque anni. Grazie per la pazienza infinita che hai avuto nei miei confronti; riconosco di non essere abile nel gestire lo stress, che più volte, ho ingiustamente sfogato nei tuoi confronti ma diciamo pure che in questo tu sei sempre stata un'ottima maestra. Gianni, per te non saranno parole troppo smielate, non sei proprio il tipo che dimostra affetto in questo modo ma, inconsapevolmente, lo fai facendo (ad esempio svegliandoti alle cinque ogni lunedì per portarmi ad asti o attraversando il centro di Pavia con un divano blu su un carretto). Ad entrambi, grazie per aver sacrificato i vostri sogni e i vostri progetti affinchè potessimo farlo noi. Albi e Lo, grazie per aver intrapreso un percorso universitario prima di me e avermi quindi aperto la strada, anche se un po' più di pazienza nello spiegarmi chimica organica, chimica inorganica e matematica potevate sicuramente metterla. Avete raggiunto grandi traguardi con i vostri studi e la cantina perché si vede nei vostri occhi che lo fate con passione; l'ho sempre visto e mi sono sempre augurata di trovare la mia strada, come voi, con fatica e dedizione, vi siete fatti la vostra.

Fai parte della famiglia anche tu Fabio. Compagno di studio, di cibo, di viaggi, di pianti; insomma, a tutti gli effetti, ormai si può dire, compagno di vita. Non credo che due righe di ringraziamenti siano sufficienti per farmi perdonare cinque anni di mutismo selettivo quando ero arrabbiata, di "no non lo passerò mai" con tanto di "smettila di dirmelo, se ti dico che non so niente vuol dire che non so niente" e per finire un po' di "sono stanca, non ne posso più, mi fai un massaggino?" ripetute cento volte al giorno. Ma forse, dato che mi sono laureata, smetteremo di litigare da gennaio a marzo e da giugno a settembre con una piccola pausa di due settimane in agosto? Vedremo, forse ormai siamo troppo abituati. Come tanti, anzi quasi tutti, aspetti della mia vita, tu non eri assolutamente programmato ma sei riuscito comunque ad insegnarmi che cosa significa sentirsi amata incondizionatamente. Non vedo l'ora di condividere con te altri traguardi importanti nelle nostre vite e non avrò paura di costruire il mio futuro con te accanto.

Frappi e Gaia, credo che il capitolo della mia vita Pavese sarebbe stato ben diverso senza di voi, dunque, grazie per averne fatto parte. Ga, "la mia sveglia suona da quando Laura si alza a quando se ne va, e io resto addormentata". Ecco, ogni tanto suonava ancora quando rientravo in casa dodici ore dopo ma tu eri comunque pronta ad ascoltarmi (anche se appena sveglia). Mi hai sempre spronato non a fare del mio meglio, ma a fare ciò che mi faceva stare bene e nei momenti di nebbia e sconforto la tua visione molto pratica della vita veniva in soccorso e spesso si faceva sentire con un "Lauri, birretta?". Frappi, un ringraziamento va all'ordine e alla pulizia che hai cercato di mantenere pur vivendo nella stessa stanza di due casiniste di prima categoria. Mi spiace dirtelo così, ma credo che lo sporco e la polvere abbiano sempre vinto tutte le battaglie, ma grazie comunque per averci provato. Cinque anni fa siamo scese per la prima volta alla stazione di Pavia, che ci ha accolto con l'unica cosa che questa città sa dare alle persone, la nebbia. Quel mattino non si vedeva veramente nulla ma ci siamo accompagnate a vicenda davanti all'aula, ci siamo guardate e abbiamo cominciato il nostro percorso, seppur divise, ma sempre insieme. Nonostante le difficoltà dei primi mesi, abbiamo preso

una casa, abbiamo imparato tutte le strategie possibili per fare una spesa economica, ci siamo fatte degli amici e pensa che un anno dopo abbiamo pure adottato una figlia. Il mondo trema all'idea di vederci farmaciste insieme, non si sa se per la felicità o per il terrore; quindi, non mollare, io sarò lì a sostenerti come tu hai fatto, silenziosamente, in questi anni. Grazie ad entrambe per aver condiviso con me momenti di vita quotidiana; dicono che a fare la differenza sono le piccole cose, le stesse che mi porterò dietro per tutta la vita.

Ire e Cosmin, famiglia allargata. Ci siamo, il giorno che sogniamo insieme da cinque anni: finalmente non devo più studiare. Anche se non lo sanno, negli ultimi due anni Irene e Cosmin hanno adottato una figlia: sempre a casa loro, cibo a scrocco e aria condizionata gratis. Insomma, da voi e con voi mi sento a casa. Grazie per avermi abbracciato quando più ne avevo bisogno; è una fortuna avere nella vita due amici leali e onesti che ogni tanto sanno pure dimostrare affetto. Grazie per essere stati al mio fianco.

Se è vero che a Pavia c'è solo nebbia e zanzare, è proprio nella nebbia che vive una delle poche persone nate davvero a Pavia. Ale, la tua amicizia è stata fondamentale per sopravvivere in questi cinque anni di ansie e insicurezze. Alla base della preparazione di tutti i miei esami c'è stata una sbobina di Alessia La Monica e questo basta per descrivere il bene che ti voglio. Un po' meno Pavese invece è la mia amica Meira, ragazza con accento un po' dell'est, un po' del sud ma alla fine anche un po' di Milano si sente. Con la tua dolcezza infinita sei riuscita ad alleggerire tutti i momenti più complessi e difficili che abbiamo trascorso insieme. Ringrazio per aver avuto la possibilità di conoscerti e di volerti bene.

Vorrei ora ringraziare le due realtà che hanno formato la mia coscienza da farmacista. Cara Farmacia Galenica, posso solo ringraziarvi per l'infinita pazienza che avete messo nel rispondere alle mie numerose domande. Ho trascorso solo sei mesi dietro al banco con voi ma, in realtà, basterebbe un giorno per imparare a riconoscere veri farmacisti che svolgono con passione il loro lavoro, come voi fate ogni giorno. A tutti quanti consiglierei l'esperienza di un tirocinio in

farmacia galenica, oltre che per la loro professionalità, soprattutto per mangiare argilla a merenda con Erica, per spettegolare con Anna oppure per preparare cose strane in laboratorio con Sara. Grazie per essere stati il mio punto di riferimento tra tutte le insicurezze legate alle prime volte dietro al banco.

Infine, cara Farmacia Antica Torre. Con voi ho passato l'estate più pazza sì, ma forse anche quella più stancante e stressante della mia vita ma ho sempre saputo di poter contare su di voi. Erica e Silvietta, due anime dalle sembianze pure e innocenti ma con una parola "buona" pronta per tutti; grazie a voi ho trovato innumerevoli fidanzati (tutti ultra 70enni) ma soprattutto sono sopravvissuta a tutti i miliardi di casi umani che ogni giorno entrano in farmacia con un problema a detta loro irrisolvibile. A parte gli scherzi, vi ringrazio di cuore per il supporto che mi avete dato quando ne avevo bisogno, questa volta usando parole buone per davvero, per le pause caffè (che ad un certo punto sono diventate pause gelato) e per tutte le risate condivise dietro al banco. Grazie anche a Irene, che, per chi non lo sapesse, è il mio nuovo medico di medicina generale e a Silvia, per la sua capacità di mantenere un pensiero lucido anche nei momenti di caos totale. Un ringraziamento speciale va ad Orietta, che mi ha dato la possibilità di intraprendere questo percorso e ad Annamaria, che protegge queste povere farmaciste dall'alto della sua saggezza. A tutte quante, grazie per la magnifica esperienza che ho trascorso con voi, vi porto nel mio cuore.