

Polifarmacoterapia e interazione tra farmaci nei pazienti ospedalizzati in ambiente internistico: dimensione del problema e implicazioni cliniche

Polypharmacotherapy and drug-drug interactions in patients hospitalized in an Internal Medicine department: magnitude of the problem and clinical implications

Luigi Lusiani¹ *, Giovanna Carra¹, Giovanni Mantineo¹, Marina Coppola², Michele Ragazzi²

¹ Dipartimento Medicina Clinica, UO Medicina Interna (Direttore: Dott. L. Lusiani), PO di Castelfranco Veneto, ULSS 8, Regione Veneto

² UO Farmacia (Direttore: Dott. M. Ragazzi), ULSS 8, Regione Veneto

KEY WORDS

Polypharmacotherapy
Drug-drug interactions
Adverse effects

Summary **BACKGROUND** The use of multiple drugs is a growing problem in elderly patients: it increases the risk of drug-drug interactions and reduces the compliance to cures. The magnitude and the clinical implications of this phenomenon in patients hospitalized in Internal Medicine departments (IM) remain largely unknown. **AIM OF THE STUDY** To evaluate how frequently polypharmacotherapy occurs in IM patients, to what extent the hospitalization affects it, and to what extent potential drug-drug interactions have to do with the treated conditions. **MATERIALS AND METHODS** In this observational study, the clinical records of 232 consecutive patients (median age 80 years) were reviewed, and the medical prescriptions on admission to and at discharge from the hospital were analysed, with special regard to potential drug-drug interactions, using the Micromedex® Healthcare Series system (www.thomsonhc.com); the interactions were classified in terms of severity and type (clinical relevance). **RESULTS** The total number of prescribed drugs per-patient on admission and at discharge were 4.73 ± 2.88 vs 5.69 ± 2.78 ($p < 0.01$); the number of potentially harmful interactions were 0.91 ± 1.17 vs 1.39 ± 1.59 ($p < 0.01$); the percentage of patients at risk for any interactions (mostly moderate or severe, as a matter of fact) were 53% vs 66% ($p < 0.01$). As for clinical relevance, most interactions were of the pharmacodynamic type (67 vs 93, p n.s.), and very few patients (5 vs 5) had interactions potentially interfering with their disease status. The risk of interactions progressively increased with the number of prescribed drugs, reaching a plateau of 60% with the combination of 4 drugs. **CONCLUSIONS** Our data confirm that drug-drug interactions due to polypharmacotherapy are a relevant problem in patients hospitalized in IM, and that hospitalization per se adds to its magnitude. Although few patients seem to be directly threatened in their disease status, most of them are exposed to the risk of multiple adverse effects, the reduction of which needs to be aimed at by the prescribing physicians.

Introduzione

Con l'avanzare dell'età, il cumulo delle patologie croniche nei singoli individui comporta inesorabilmente il ricorso a terapie farmacologiche plurime. La polifarmacoterapia nei

soggetti anziani è un fenomeno crescente [1-3], che aggiunge un fattore di complessità al quadro già di per sé intricato della comorbilità tipica dell'età. Essa è problematica e rischiosa da almeno due punti di vista: innalza la probabilità di interazioni tra i farmaci (rischio di *noxae* iatrogene) e diminuisce l'aderenza alla terapia (rischio di ridotta compliance).

Purtuttavia, la polifarmacoterapia nei pazienti ospedalizzati stenta a essere considerata come problema da affrontare: poca conoscenza si ha della sua dimensione, e poca

* Corrispondenza:

Luigi Lusiani, UO Medicina Interna, PO di Castelfranco Veneto, via Ospedale 18, 31033 Castelfranco Veneto (TV), e-mail: luigi.lusiani@ulssasolo.ven.it

attenzione viene rivolta all'analisi delle sue implicazioni cliniche e delle possibili strategie alternative nella pratica clinica. Tutto ciò si rispecchia nella relativa scarsità di lavori scientifici sull'argomento [4-10].

Abbiamo condotto uno studio osservazionale su pazienti ospedalizzati in un reparto di Medicina Interna, con lo scopo di valutare la consistenza del fenomeno polifarmacoterapia e dell'impatto su di esso dell'evento ricovero, e di analizzare in termini qualitativi il significato clinico dei rischi delle possibili interazioni tra farmaci, nel contesto delle patologie trattate.

Materiali e metodi

Nel periodo aprile-giugno 2007, 232 pazienti consecutivi, non selezionati, ricoverati in una singola UO di Medicina Interna (Medicina Generale, PO di Castelfranco Veneto, ULSS 8, Regione Veneto) sono stati fatti oggetto di questo studio.

In un'analisi retrospettiva, per ogni paziente sono stati considerati i seguenti parametri:

- età e sesso;
- diagnosi principale (codifica ICD9-CM) alla dimissione;
- durata della degenza;
- indice di comorbidità di Charlson;
- farmaci in terapia all'ingresso in reparto (codifica ATC);
- farmaci in terapia alla dimissione dal reparto.

Le possibili interazioni tra i farmaci assunti precedentemente al ricovero e quelli prescritti alla dimissione sono state analizzate mediante il sistema Micromedex®-Healthcare Series (Thomson Healthcare Corporation, www.thomsonhc.com). Si tratta di un prodotto informatico disponibile in commercio che fornisce un'ampia gamma di informazioni referenziate sui farmaci (proprietà, indicazioni cliniche e farmaceutiche, tossicologia, interazioni), aggiornate in tempo reale in base alle evidenze scientifiche correnti. Le interazioni farmaco-farmaco vengono presentate secondo il grado di evidenza scientifica desunta dalla letteratura pertinente (Excellent, Good, Fair) e distinte in controindicate, maggiori (minacciose per la vita, richiedenti intervento per minimizzare o ridurre gravi effetti avversi), moderate (possibili esacerbazioni dello stato del paziente, richiedenti modificazioni della terapia), minori (effetti limitati, non richiedenti modificazioni della terapia).

Attraverso questo strumento, in ogni paziente sono stati presi in considerazione il numero di interazioni a rischio con grado di evidenza scientifica Excellent o Good, distin-

guendo quelle di tipo farmacocinetico (interferenze su assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione dei farmaci) da quelle di tipo farmacodinamico (sinergie o antagonismi con le azioni dei farmaci) [11]. A parte sono state considerate le interazioni ritenute inerenti alla patologia in atto da caso a caso al momento del ricovero; questo giudizio clinico è stato formulato da due di noi attraverso un'analisi delle cartelle sanitarie; in caso di parere non concordante, la controversia veniva risolta da un terzo giudizio, espresso dal clinico più anziano.

Questa terza categoria è stata introdotta per distinguere, tra le interazioni farmacodinamiche, quelle desiderabili da quelle inopportune; per esempio, l'interazione di diuretico e ACE-inibitore (perlopiù desiderabile per la sinergia sul controllo pressorio) poteva essere giudicata come inerente alla patologia in atto in caso di ricovero per ipotensione sintomatica.

Analisi statistica

L'analisi statistica (descrittiva e inferenziale) è stata condotta con software SPSS, calcolando il test U di Mann-Whitney per il confronto fra le medie di dati a distribuzione non parametrica, e il test del Chi-quadro per il confronto tra le frequenze, ove appropriato.

Lo studio è stato approvato dal Nucleo per la Ricerca Clinica locale, secondo le regole vigenti in sede regionale.

Risultati

Il numero totale di ricoveri analizzati è stato di 232.

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono riportate nella **Tab. 1**. Le diagnosi principali alla dimissione sono riportate nella **Fig. 1**. Risulta evidente la dominanza delle diagnosi di pertinenza pneumologica (ICD9-CM 460-519) e cardiologica (ICD9-CM 390-459) sopra tutte le altre.

I farmaci oggetto di analisi (raggruppati secondo la classificazione ATC) sono riportati nella **Fig. 2**, ordinati secondo il differenziale del numero dei pazienti trattati alla dimissione rispetto all'ingresso; ciò pone in evidenza le categorie di farmaci per le quali il ricovero ha costituito un'induzione di prescrizione.

Nella **Tab. 2** è riportato il confronto fra ingresso e dimissione, relativamente al numero dei farmaci prescritti per paziente, al numero delle interazioni potenziali rilevate per

Tabella 1 Casistica oggetto dello studio

	Pazienti (N)	Media	Deviazione standard	Mediana	Range
Totale	232				
Maschi	88				
Femmine	144				
Età (anni)		76,2	13,1	80	27-97
Durata della degenza (giorni)		10,6	7,4	9	1-63
Indice di Charlson		1,78	1,7	1	0-10

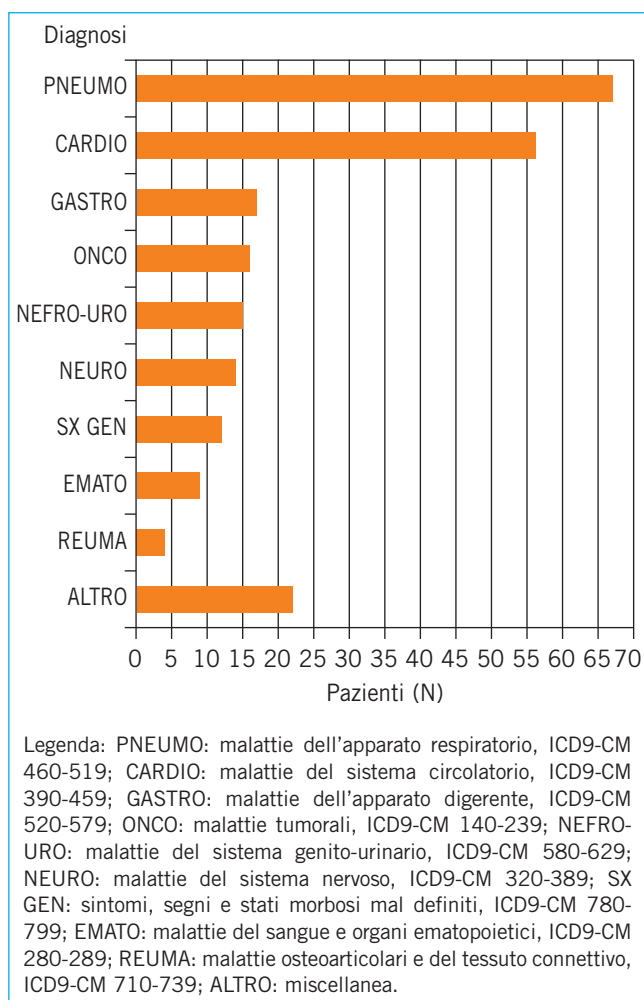


Figura 1 Diagnosi alla dimissione, raggruppate per organi o apparati, secondo prevalenza

paziente, distinte secondo gravità (maggiori, moderate, minori), e al numero di pazienti interessati dalle possibili interazioni, distinte secondo gravità e tipologia (inerenti alla patologia in atto, farmacodinamiche, farmacocinetiche).

Il numero di farmaci per paziente è risultato pari a $4,73 \pm 2,88$ (mediana 5; range 0-12) all'ingresso e $5,69 \pm 2,78$ (mediana 6; range 0-12) alla dimissione, con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,01$). Il numero di interazioni per paziente è risultato rispettivamente pari a $0,91 \pm 1,17$ (mediana 1; range 0-9) e $1,39 \pm 1,59$ (mediana 1; range 0-11), con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,01$); viceversa, le categorie di gravità non sono risultate distribuite in maniera proporzionalmente diversa tra ingresso e dimissione (Chi-quadro 0,92; p non significativa). Il numero totale di pazienti con interazioni è risultato rispettivamente pari a 123 (53%) e 155 (66%), con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,01$); viceversa, le categorie di gravità e tipologia non sono risultate distribuite in maniera proporzionalmente diversa tra ingresso e dimissione (rispettivamente, Chi-quadro 0,52, p non significativa; Chi-quadro 0,64, p non significativa).

Nella **Fig. 3** si confronta la distribuzione di frequenza del numero di interazioni tra ingresso e dimissione. Nelle **Figg. 4 e 5** sono rappresentate le correlazioni fra il numero medio delle interazioni tra farmaci per paziente e il rischio di interazioni (numero di pazienti con interazioni/numero di pazienti esposti) da un lato, e il numero di farmaci prescritti alla dimissione dall'altro, calcolate limitatamente ai pazienti con almeno 2 farmaci. Risultano evidenti una crescita nel numero di interazioni più che proporzionale rispetto al numero dei farmaci e l'esistenza di un plateau di rischio ($> 60\%$), raggiunto già con 4 farmaci.

Discussione e conclusioni

Il problema delle possibili interazioni tra farmaci associato alla polifarmacoterapia non riceve l'attenzione dovuta nella pratica clinica ospedaliera. Si tratta di un argomento in sé complesso e difficile da affrontare, anche perché mancano informazioni facilmente accessibili e strumenti di analisi di facile uso [12-15].

Gli studi pertinenti riportati in letteratura dimostrano che si tratta di un problema di spessore rilevante, soprattutto nella popolazione anziana [16-20]. I dati della letteratura mostrano come le interazioni tra farmaci rappresentino circa 1/3 del totale delle reazioni avverse da farmaci [11] e come la loro incidenza oscilli tra il 6% nei pazienti ambulatoriali e il 53% nei pazienti istituzionalizzati [21]. Non è chiaro quanto questi numeri, riferiti a casistiche datate, possano essere calati nella realtà attuale; tuttavia si può ragionevolmente assumere che essi sottostimino il fenomeno, non fosse altro che per il numero molto superiore di principi attivi correntemente disponibili e in uso al giorno d'oggi. Per converso, alcuni autori tendono a ridimensionare il problema, stimando che, delle interazioni rilevabili come potenzialmente dannose, solamente il 50% lo sia di fatto [22], solamente il 15% rivesta significato clinico [23], e solamente il 10% implichi la sospensione di uno o più farmaci [6]. Alle conseguenze delle interazioni tra farmaci sarebbe comunque da ricondurre il 2,8-5% dei ricoveri ospedalieri [24-26].

L'incidenza di interazioni tra farmaci ovviamente si incrementa con il numero dei farmaci messi in gioco; secondo un autore [7], ciò avverrebbe con andamento esponenziale (4% con meno di 5, 10% con 6-10, 28% con 11-15, 54% con 16-20), con un rischio virtualmente pari al 100% quando un paziente arriva ad assumere contemporaneamente 8 farmaci. Nel loro insieme, i dati sopra menzionati riguardano eminentemente i soggetti di età superiore a 65 anni [27].

Per affrontare il problema ci siamo serviti di un software commerciale (Micromedex®-Healthcare Series, www.thomsonhc.com).

I nostri dati, ottenuti analizzando una serie consecutiva di pazienti internistici tipici (età mediamente avanzata, patologia cardiorespiratoria prevalente, terapia con farmaci cardioattivi dominante), confermano come la polifarmacoterapia

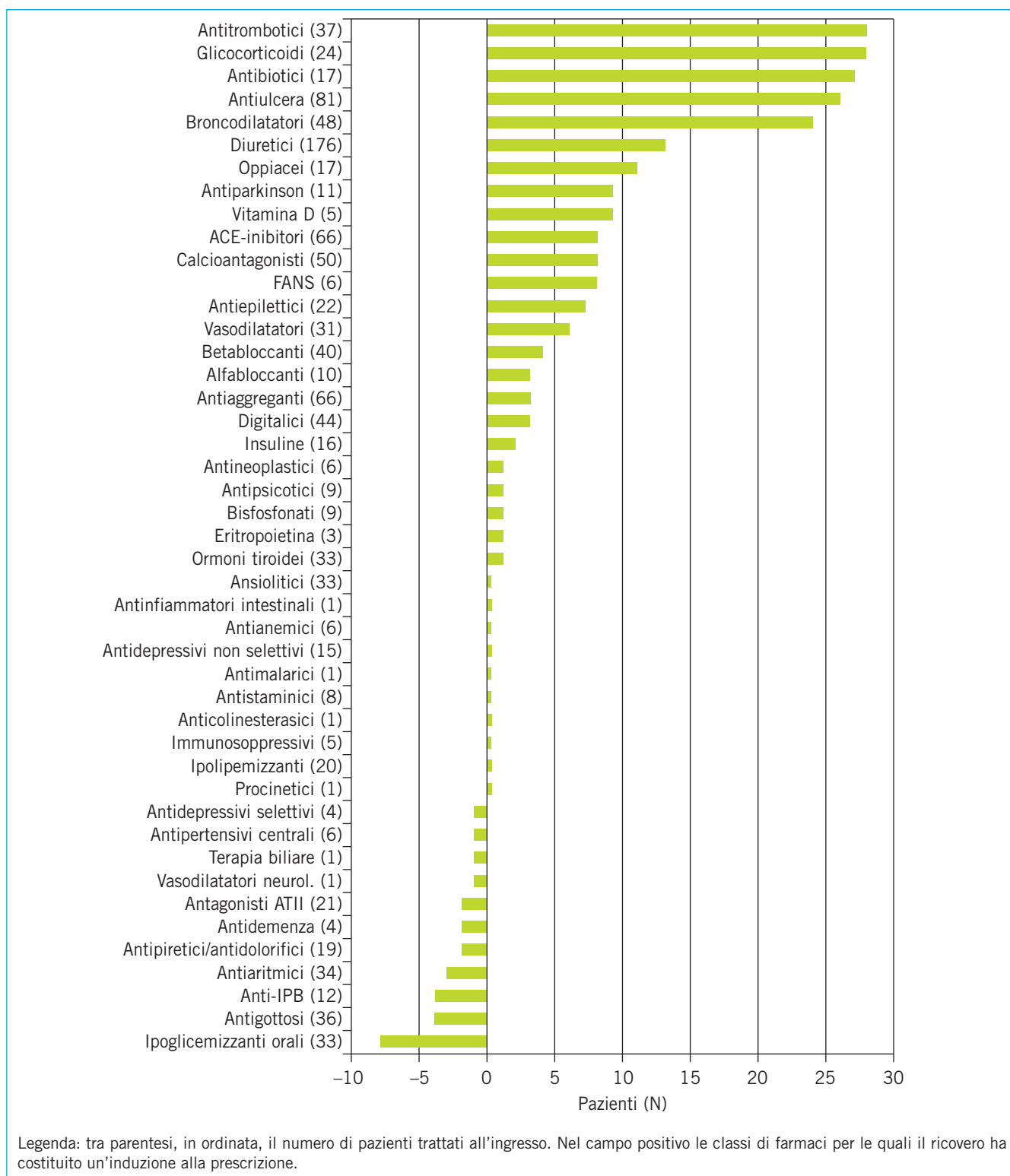


Figura 2 Classi di farmaci ordinate secondo il numero differenziale di pazienti trattati alla dimissione rispetto all'ingresso

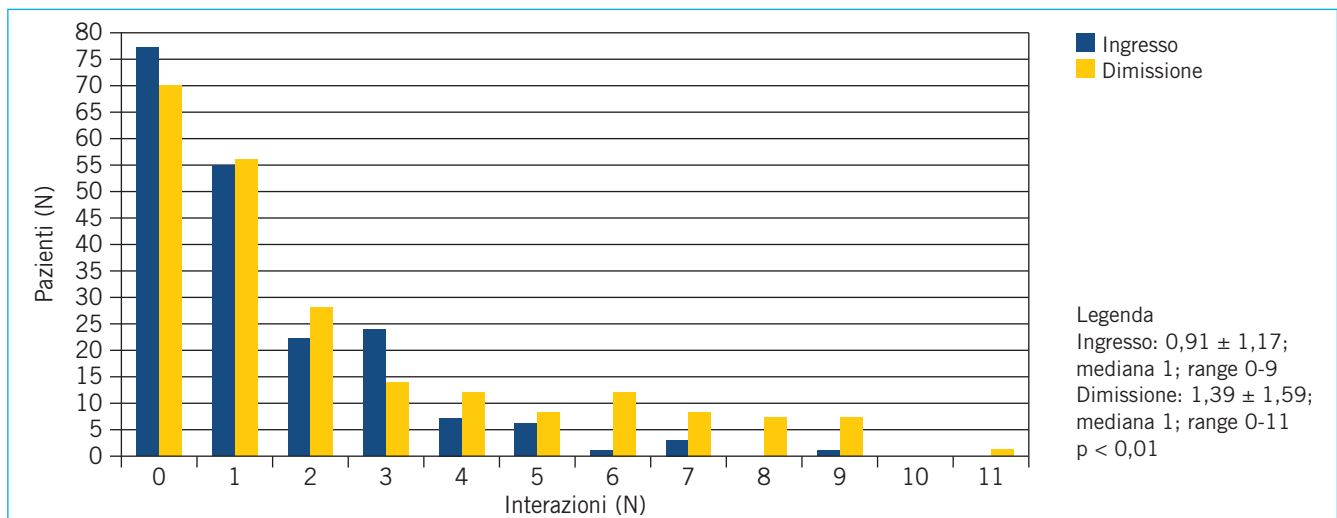
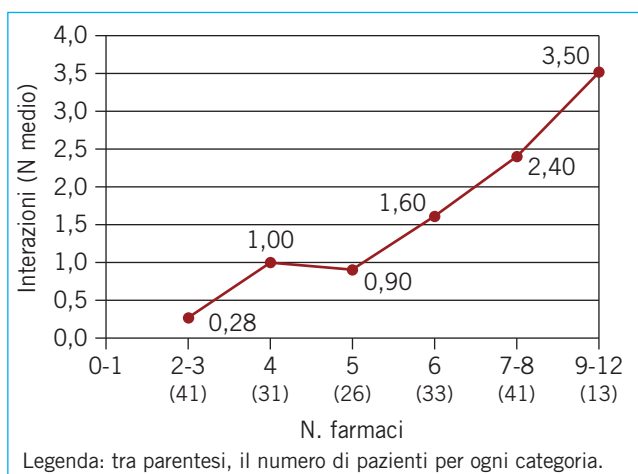
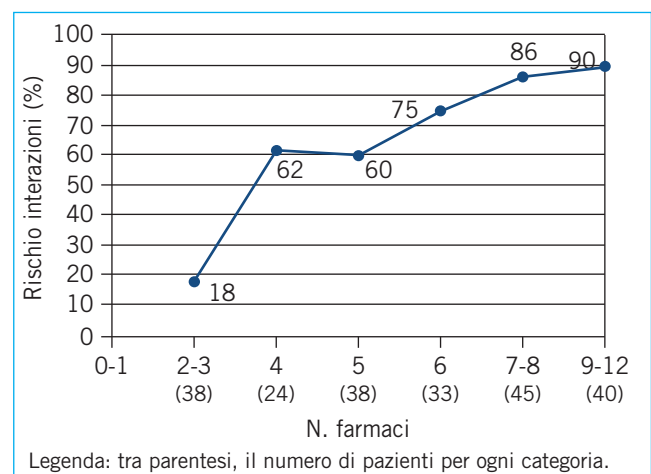
pia costituisca un problema rilevante nei pazienti che giungono a un ricovero e dimostrano, inoltre, come l'evento ricovero comporti un suo aggravamento (**Tab. 2, Figg. 2 e 3**). Infatti, i pazienti da noi scrutinati sono giunti al ricovero con un numero medio di 4,73 farmaci (valore mediano 5) e in più della metà dei casi (53%) sono state evi-

denziate potenziali interazioni rischiose o indesiderate per la patologia di cui erano portatori. Gli stessi pazienti sono stati dimessi con un numero medio di 5,69 farmaci (valore mediano 6), e, conseguentemente, con un rischio di interazioni accresciuto (prevalenza cumulativa di pazienti a rischio 66%).

Tabella 2 Confronto fra il numero di farmaci prescritti per paziente e le interazioni rilevate, all'ingresso e alla dimissione

	Ingresso	Dimissione	p
Farmaci per paziente (N)	4,73 ± 2,88 (mediana 5, range 0-12)	5,69 ± 2,78 (mediana 6, range 0-12)	< 0,01
Interazioni a rischio per paziente (N)	0,91 ± 1,17 (mediana 1, range 0-9)	1,39 ± 1,59 (mediana 1, range 0-11)	< 0,01
Interazioni totali (N)	157	213	< 0,01
• Maggiori	49	55	NS
• Moderate	97	141	NS
• Minori	11	17	NS
Totale pazienti con interazioni (N)	123 (53%)	155 (66%)	< 0,01
Gravità interazioni			
• Maggiori	49	55	NS
• Moderate	71	97	NS
• Minori	3	3	NS
Rilevanza interazioni			
• Inerente patologia	5	5	NS
• Farmacodinamica	67	93	NS
• Farmacocinetica	51	57	NS

Legenda: NS = non significativo.

**Figura 3** Distribuzione di frequenza del numero di interazioni tra farmaci all'ingresso e alla dimissione**Figura 4** Correlazione fra numero medio di interazioni e numero di farmaci per paziente alla dimissione, riferita ai pazienti con la prescrizione di almeno 2 farmaci**Figura 5** Correlazione fra rischio di interazioni e numero di farmaci per paziente alla dimissione, riferita ai pazienti con la prescrizione di almeno 2 farmaci

Riferendoci alle prescrizioni farmacologiche alla dimissione, e limitatamente ai pazienti con almeno 2 farmaci diversi, abbiamo confermato come il numero delle interazioni cresca in modo più che proporzionale all'aumento del numero dei farmaci assunti e come il rischio (numero di pazienti con interazioni/numero di pazienti esposti) raggiunga un plateau (> 60%) a partire da 4 farmaci (**Figg. 4 e 5**). Questo dato è in apparente discrepanza con quanto sostenuto da Cadieux [7], il quale ha riportato una percentuale di interazioni pari solamente al 4% fino all'assunzione di 5 farmaci; tale studio ha fatto però riferimento a interazioni attuali, il nostro ha invece considerato interazioni potenziali.

Nel suo insieme, la nostra analisi quantitativa conferma i dati della letteratura comparabili, relativi a pazienti ambulatoriali o ospedalizzati [4,5,8,9,28,29].

Sul piano dell'analisi qualitativa, le interazioni non sono state da noi considerate tutte ugualmente importanti: si è operata una distinzione fra interazioni di tipo meramente farmacocinetico (come tali, non necessariamente rilevanti quanto a impatto clinico), di tipo farmacodinamico (come tali, non trascurabili clinicamente) oppure indifferentemente di tipo farmacocinetico/farmacodinamico, ma con potenziali effetti inerenti alla patologia in atto (come tali, difficilmente o niente affatto accettabili). Queste ultime sono risultate relativamente poco frequenti (4% dei pazienti all'ingresso, 3,2% alla dimissione), a dimostrazione di scelte tendenzialmente oculate da parte dei clinici. Le interazioni farmacodinamiche sono risultate comunque prevalenti (27% all'ingresso, 40% alla dimissione) (**Tab. 2**).

Nella nostra casistica, tra i disturbi potenzialmente indotti dalle interazioni farmacologiche, i più frequenti riguardavano ipotensione (si veda soprattutto l'interazione diuretici-ACE inibitori e sertralina-FANS), aritmie (interazione diuretici-aminofillina, ovvero amiodarone da un lato e claritromicina/fluconazolo/amlodipina dall'altro), nausea/vomito come segni di intossicazione digitalica (interazione digossina da un lato e atenololo/lansoprazolo/furosemide/atorvastatina dall'altro), sindromi emorragiche di diversa gravità (si veda soprattutto l'interazione warfarina da un lato e tramadolo/atenololo/moxifloxacina/inibitori di pompa protonica dall'altro), cattivo controllo glicemico (sulfaniluree-levofloxacina e metformina-digossina), depressione respiratoria (fentanil-promazina/lorazepam), convulsioni (tramadolo-amitriptilina/sertralina). Contrariamente ad altre casistiche, nella nostra non sono rientrate condizioni come delirium, depressione, agitazione, ansietà, e ciò plausibilmente in rapporto alla relativamente scarsa prescrizione di psicofarmaci da noi registrata.

Anche se preconizzabili, tali disturbi sono difficilmente riconoscibili come dovuti a reazioni avverse secondarie a interazioni di polifarmacoterapia, nel contesto delle malattie per le quali questi farmaci vengono prescritti. Per questo motivo esigono una consapevolezza specifica e un livello di allerta superiore.

Il nostro studio riconosce numerosi limiti.

- Si è trattato di uno studio monocentrico, condotto su un numero limitato di pazienti, e pertanto non capace di co-

prire l'universo delle interazioni farmacologiche possibili, ma solo quelle ricorrenti, date le patologie prevalenti.

- Lo strumento informatico prescelto non risulta supportato da studi di validazione (peraltro, senza che ne esistano altri con questa caratteristica).
- Lo studio, poiché era volto alla ricerca di interazioni potenziali (e quindi di situazioni di rischio teorico), ha insita una possibile sopravvalutazione del significato delle interazioni farmacodinamiche.
- L'aggiudicazione della rilevanza clinica delle interazioni, essendo retrospettiva, è stata condotta con un'ineliminabile dose di arbitrarietà (soltanto in parte mitigata dal metodo del confronto fra i rilevatori).

Tuttavia, i nostri dati corroborano il concetto che il clinico ospedaliero, di fronte a un paziente trattato con polifarmacoterapia (evento normale nei pazienti anziani ospedalizzati), deve porsi criticamente il problema di ridurre il numero dei farmaci, alla luce non soltanto dell'appropriatezza nell'uso di ciascuno di essi, ma anche del rischio delle reciproche interazioni. Questo obiettivo è difficilmente raggiungibile senza l'impiego sistematico di strumenti raffinati di analisi, come il sistema Micromedex® da noi adottato per lo studio, capaci di offrire basi razionali e documentali a sostegno. Ciò rimanda a una collaborazione fattiva fra medici clinici e farmacisti ospedalieri, come scelta strategica per il miglioramento della prescrizione dei farmaci nei pazienti ospedalizzati.

Bibliografia

- [1] Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R; Investigators of the GIFA Study. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(2):157-62.
- [2] Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, et al. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med* 2004;164(15):1621-5.
- [3] Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992-2002. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45(12):643-53.
- [4] Lang LA, Kabat HF. Drug interactions in nursing home patient prescriptions. *J Am Pharm Assoc* 1970;10(12):674-7.
- [5] Puckett WH Jr, Visconti JA. An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interactions in a private community hospital. *Am J Hosp Pharm* 1971;28(4):247-53.
- [6] Armstrong WA Jr, Driever CW, Hays RL. Analysis of drug-drug interactions in a geriatric population. *Am J Hosp Pharm* 1980;37(3):385-7.
- [7] Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. *Postgrad Med* 1989;86(8):179-86.
- [8] Bergendal L, Friberg A, Schaffrath A. Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. *Pharm World Sci* 1995;17(5):152-7.
- [9] Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a pro-

- spective study of 1,000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(8):944-8.
- [10] Jurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289(13):1652-8.
- [11] Johnson MD, Newkirk G, White JR Jr. Clinically significant drug interactions. *Postgrad Med* 1999;105(2):193-5,200, 205-6 passim.
- [12] Davidson KW, Kahn A, Price RD. Reduction of adverse drug reactions by computerized drug interaction screening. *J Fam Pract* 1987;25(4):371-5.
- [13] Ford DR Jr, Rivers NP, Wood GC. A computerized detection system for potentially significant adverse drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 1977;17(6):354-7.
- [14] Langdorf MI, Fox JC, Marwah RS, Montague BJ, Hart MM. Physician versus computer knowledge of potential drug interactions in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2000;7(11):1321-9.
- [15] Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care* 2002;40(12): 1161-71.
- [16] Coons SJ. Drug reactions and interactions in the elderly patients. *Drug Intell Clin Pharm* 1990;16:925-9.
- [17] Jankel CA, Speedie SM. Detecting drug interactions: a review of the literature. *DICP* 1990;24(10):982-9.
- [18] May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22(3): 322-8.
- [19] Schein JR. Epidemiology, outcomes research, and drug interactions. *Drug Metabol Drug Interact* 1998;14(3):147-58.
- [20] Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998;12(6):485-94.
- [21] Lamy PP. The elderly and drug interactions. *J Am Geriatr Soc* 1986;34(8):586-92.
- [22] Tamai IY, Strome LS, Marshall CE, Mooradian AD. Analysis of drug-drug interactions among nursing home residents. *Am J Hosp Pharm* 1989;46(8):1567-9.
- [23] Kurfees JF, Dotson RL. Drug interactions in the elderly. *J Fam Pract* 1987;25(5):477-88.
- [24] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200-5.
- [25] Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993;27(7-8):832-40.
- [26] Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf* 1993;9(1):51-9.
- [27] Williamson J, Chopin JM. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: a multicentre investigation. *Age Ageing* 1980;9(2):73-80.
- [28] Fux R, Greiner D, Geldmacher M, Mörike K, Gleiter CH. Multiple drug prescribing by general practitioners in a German region: Implications for drug interactions and patient safety. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44(11):539-47.
- [29] Kubesová H, Holík J, Weber P, et al. Drug consumption and risks of polypharmacotherapy in elderly population. *Cas Lek Cesk* 2006;145(9):708-11.