

Le cure dell'anziano

3
Sviluppo di farmaci
"su misura"
per gli anziani

5
Il paziente anziano:
aspetti clinico-
farmacologici
e strategie di
comunicazione

7
Il paziente anziano
complesso: dati di
farmacoeconomia

12
Il trattamento
farmacologico
nell'anziano



Società Italiana di Farmacologia

Riconosciuta con D.M. del MURST del
02/01/1996 Iscritta nel registro delle Persone
Giuridiche della Prefettura di Milano n. 467
pag. 722 vol. 2°

SEDE OPERATIVA E LEGALE

Via Giovanni Pascoli 3, 20129 Milano

sif.informazione@segr.it

www.sifweb.org

Consiglio Direttivo

PRESIDENTE

Alessandro Mugelli

PRESIDENTE ELETTO

Giorgio Racagni

PAST PRESIDENT

Giorgio Cantelli Forti

SEGRETARIO

Carla Ghelardini

CONSIGLIERI

Corrado Blandizzi, Annamaria De Luca, Marco
Pistis, Gianni Sava, Maria Angela Sortino,
Luigia Trabace

Quaderni della SIF

DIRETTORE RESPONSABILE

Francesco Scaglione

COMITATO DI REDAZIONE

Andrea Ballerini

Milo Gatti

Davide Grisafi

Pietro Nunnari

Arianna Pani

Maria Elena Scamoni (Segreteria)

COORDINAMENTO EDITORIALE

EDRA S.p.a.

CHIEF OPERATIONS OFFICER

Ludovico Baldessin

RESPONSABILE EDITORIALE

Susanna Garofalo



Pubblicazione iscritta nel Registro della
Stampa, Tribunale di Milano in data 20
settembre 1997, n. 528

STAMPA

Prontostampa S.r.l.

DESIGN

pupilla grafik

SOMMARIO

Editoriale **1**

**Sviluppo di farmaci “su misura”
per gli anziani** **3**

A. Strampelli

**Il paziente anziano:
aspetti clinico-farmacologici
e strategie di comunicazione** **5**

O. Zanetti

**Il paziente anziano complesso:
dati di farmacoeconomia** **7**

G. Colombo

**Il trattamento farmacologico
nell’anziano** **12**

F. Scaglione

*Le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli autori
e non necessariamente riflettono la posizione di SIF.*

*Il presente numero di Quaderni della SIF può essere diffuso solo
nella sua interezza.*

Fotografie di:

Jake Thacker (copertina);
Matt MacNulty (p.7); Matthew
Bennett (p.12); Joyce Huis (p.15).
www.unsplash.com

EDITORIALE

Il tema dell'invecchiamento della popolazione è di grande attualità. Se si inserisce la parola "anziano" in un qualsiasi motore di ricerca del web, appaiono una serie di stime epidemiologiche che danno il peso di questa "rivoluzione demografica". Epicentro, il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica, riporta: nel 2000, nel mondo c'erano circa 600 milioni di persone con più di 60 anni, nel 2025 ce ne saranno 1,2 miliardi e 2 miliardi nel 2050. Inoltre le donne vivono più a lungo degli uomini virtualmente in tutte le società. Di conseguenza, nella fascia di popolazione molto anziana, il rapporto fra donne e uomini è di 2 a 1.

Nel 2005, in un messaggio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità si legge "Invecchiare è un privilegio e una meta della società...". È vero! Invecchiare non è certo un fenomeno negativo. Tuttavia, l'invecchiamento della popolazione non è esente da problemi tipicamente sanitari, ma anche sociali ed economici che si intrecciano con i primi. Rimanendo sui problemi sanitari, l'anziano è tipicamente accompagnato da un aumento del carico delle malattie non trasmissibili, come quelle cardiovascolari, il diabete, le patologie neurodegenerative, tumori, malattie polmonari croniche ostruttive e problemi muscoloscheletrici. Secondo il rapporto "Stato di salute e prestazioni sanitarie nella popolazione anziana" del Ministero della Salute, la popolazione anziana oggi in Italia determina il 37% dei ricoveri ospedalieri ordinari e il 49% delle giornate di degenza e dei relativi costi stimati.

In tutto questo si inserisce il grande consumo di farmaci che la popolazione anziana assume per le varie patologie. Il trattamento farmacologico nell'anziano è complesso e non esente da rischi per varie ragioni.

Per brevità ne riporto solamente due che mi sembrano i più rilevanti.

Politerapia: si stima che circa il 50% della popolazione anziana in Italia assuma contemporaneamente 5 o più farmaci, mentre circa l'11% assume contemporaneamente 10 o più farmaci. In particolare, il gruppo di età tra i 75 e gli 84 anni è esposto al più alto carico farmacologico, con il 55% dei soggetti trattati con 5-9 farmaci e il 14% con 10 o più farmaci. Il quadro è abbastanza complesso se si considera che la politerapia porta a rischi di interazioni tra farmaci e a problemi di aderenza alla terapia.

Studi clinici e linee guida: i pazienti anziani sono poco rappresentati nei maggiori *trial clinici* e, conseguentemente, nelle linee guida che da essi derivano. Pertanto le raccomandazioni terapeutiche vengono fatte sulla scorta di dati ottenuti in una popolazione inferiore ai 65 anni. È noto che gli anziani hanno variazioni fisiopatologiche che possono impattare fortemente sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica di molti farmaci. Ne deriva che le dosi e le combinazioni raccomandate possono non essere adatte al paziente anziano, soprattutto di età superiore agli 80 anni.



Francesco Scaglione
Direttore Responsabile

C'è un'assoluta necessità di studi clinici nell'anziano, soprattutto nella pratica clinica corrente.

Dobbiamo avviarci a pensare che i problemi di salute non sono una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento. Sicuramente l'adozione di un sano stile di vita che include una regolare attività fisica e una sana alimentazione costituisce il cardine della prevenzione. Accanto a questo, il corretto utilizzo dei farmaci, inclusi i vaccini, rappresenta un capitolo molto importante nella gestione delle malattie dell'anziano.

SVILUPPO DI FARMACI “SU MISURA” PER GLI ANZIANI

Anna Strampelli
Scientific Advice Office, EMA

Introduzione

Le popolazioni europee e mondiali stanno invecchiando: Eurostat prevede che gli ultra sessantacinquenni rappresenteranno quasi un terzo di tutti gli europei entro il 2050. L'avanzamento dell'età è generalmente accompagnato da cambiamenti fisiologici. Questi possono manifestarsi sia a livello biochimico, specialmente riguardo al metabolismo e all'eliminazione epatica e renale, sia come progressiva fragilità fisica, più o meno accentuata a seconda dell'individuo. Inoltre, questi mutamenti - soprattutto a fronte dell'alto tasso di comorbidità osservato in questo gruppo di pazienti - rendono gli anziani la fascia della popolazione a più alto consumo di medicinali. Ciononostante, i farmaci vengono raramente sviluppati o confezionati tenendo conto delle esigenze specifiche di questa popolazione: anche nelle situazioni in cui un numero sufficiente di anziani è reclutato negli studi di sviluppo clinico, le discussioni scientifiche per l'autorizzazione del farmaco non si soffermano sul concetto di fragilità, un processo che contribuisce alla notevole variabilità fisiologica degli anziani. L'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency, EMA*) sta prestando particolare attenzione allo sviluppo dei medicinali specificamente indirizzato a soddisfare i bisogni dei pazienti anziani. Inoltre, l'EMA riconosce la necessità di incorporare una misura di fragilità nella caratterizzazione dei pazienti anziani inclusi negli studi clinici, per far sì che

i farmaci siano studiati ed autorizzati con un'analisi di beneficio/rischio non solo basata sull'età cronologica, ma anche su quella “biologica”. A questo fine, sotto il quadro di attività della *Geriatrics Medicines Strategy*, l'EMA ha recentemente pubblicato due *reflection papers* sugli strumenti per la classificazione della fragilità negli anziani reclutati negli studi clinici e sullo sviluppo di farmaci adeguatamente formulati per uso negli anziani. In questo articolo presenteremo brevemente i due documenti ed il loro scopo.

EMA reflection paper on frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials

Gli studi clinici di autorizzazione dei farmaci, con criteri d'inclusione ed esclusione mirati ad ottenere un campione omogeneo, tendono ad includere partecipanti relativamente giovani ed affetti da una singola patologia. L'esclusione dei pazienti sulla base dei limiti di età è ingiustificata in ogni caso, secondo la linea guida ICH [1]. Ciononostante, tra i pazienti più comunemente esclusi o sottorappresentati vi sono gli anziani, specialmente coloro che presentano multimorbidità e fragilità fisica. Quest'ultima viene definita come uno stato di aumentata vulnerabilità risultante in una marcata riduzione delle riserve funzionali di molteplici sistemi, che compromette le capacità omeostatiche dell'individuo. A loro volta, questi aspetti riducono l'abilità

del paziente di affrontare e superare episodi di stress, aumentando il rischio di eventi quali disabilità, declino cognitivo, cadute, ospedalizzazioni e mortalità. Inoltre, i pazienti fragili anziani sono anche a maggior rischio di presentare effetti indesiderati a seguito della somministrazione di farmaci, con conseguenze cliniche spesso importanti.

La fragilità e la multimorbidità (definita come la coesistenza di due o più condizioni in un individuo) sono entità distinte ma spesso correlate: la multimorbidità è infatti osservata nella maggior parte dei pazienti “pre-fragili” e fragili. Una migliore caratterizzazione di pazienti anziani fragili e multimorbidi inclusi negli studi clinici di registrazione potrebbe permettere la stratificazione delle conclusioni sul beneficio/rischio in base a questi criteri, piuttosto che in base all'età cronologica. Un altro punto importante è trovare un equilibrio nei criteri d'inclusione tra la definizione di una popolazione omogenea e criteri meno restrittivi che aumenterebbero la validità esterna dello studio clinico, rispecchiando la popolazione che assumerà il farmaco una volta autorizzato.

La fragilità nell'anziano, la sua valutazione quantitativa e la rilevanza clinica dei possibili parametri di valutazione sono aree di ricerca in rapida evoluzione. Il *reflection paper* [2] dell'EMA è orientato alla valutazione della fragilità come criterio descrittivo della popolazione inclusa negli studi clinici. I vari strumenti attualmente a disposizione dei ricercatori sono valutati per facilità d'uso e predittività

per un aumentato rischio di esiti avversi: la *Short Physical Performance Battery* (SPPB) è lo strumento in cui i criteri selezionati dagli autori sono meglio riscontrati, seguita dal *Gait Speed*. Essi hanno il potenziale di essere utilizzati per una stratificazione sistematica dei pazienti fragili anziani sia prima che dopo l'autorizzazione all'immissione sul mercato (per esempio, studi di farmacovigilanza).

EMA reflection paper: Pharmaceutical development of medicines for use in the older population

Il declino funzionale e fisiologico legato all'invecchiamento può causare difficoltà nell'assunzione dei medicinali: le caratteristiche dei farmaci (come la formulazione e il confezionamento) potrebbero dover essere adattate, particolarmente per medicine che avranno un uso esteso nell'anziano, in modo da andare incontro alle esigenze specifiche del paziente ed assicurare una somministrazione sicura. Formulazioni e confezionamento inappropriati aumentano il rischio di scarsa aderenza alla terapia, di errori terapeutici, o contribuiscono alla riduzione della qualità della vita del paziente o di chi se ne prende cura (ad esempio, se il farmaco richiede manipolazioni aggiuntive al momento della somministrazione).

Il *reflection paper* [3] descrive gli aspetti che le aziende farmaceutiche dovrebbero prendere in maggiore considerazione nella formulazione di medicine destinate ad un uso nell'anziano: la scelta delle vie di somministrazione e delle forme di dosaggio, la frequenza del dosaggio, gli eccipienti, i sistemi di chiusura dei contenitori, i dispositivi e le tecnologie specifiche, e le istruzioni per l'utente nel foglietto illustrativo del medicinale. Il documento copre le formulazioni più frequentemente utilizzate; molte di queste misure sono simili alle

considerazioni per le formulazioni pediatriche. Ad esempio, data la difficoltà degli anziani nel rompere le pasticche manualmente, le aziende potrebbero facilitare la scabibilità della compressa, o considerare approcci alternativi, come piccole compresse in un dispenser. In ogni caso, la possibilità (o l'inappropriatezza) di rompere o sgretolare la compressa dovrebbe essere chiaramente specificata nel foglietto illustrativo.

Conclusioni

Gli anziani fragili, pur essendo i principali consumatori di medicine ed il gruppo di pazienti in maggior crescita demografica, sono attualmente poco rappresentati nel processo di ricerca clinica. L'EMA riconosce questa limitazione e incoraggia l'uso di strumenti per quantificare e sostenere l'inclusione dei pazienti anziani fragili negli studi clinici di autorizzazione dei farmaci. L'EMA invita anche le compagnie farmaceutiche a considerare con occhio critico la popolazione che utilizzerà il farmaco ed a svilupparlo con una formulazione e un confezionamento che contribuiscano al suo uso appropriato e sicuro. ■

Bibliografia

- 1 IHC Studies In Support Of Special Populations: Geriatrics E7.
- 2 Physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials.
- 3 Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population.

IL PAZIENTE ANZIANO: ASPETTI CLINICO-FARMACOLOGICI E STRATEGIE DI COMUNICAZIONE

Orazio Zanetti

IRCCS Centro S. Giovanni di Dio-Fatebenefratelli, Brescia

Nell'era dominata dal progressivo invecchiamento della popolazione e di conseguenza dalle patologie croniche, quali diabete, ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca, osteoporosi, insonnia, sindromi dolorose, declino cognitivo e demenze, che nell'età avanzata tendono ad embricarsi ed associarsi, la necessità di assumere molteplici farmaci diventa molto frequente. Negli USA la prevalenza di persone anziane (convenzionalmente con più di 65 anni) che assumono 5 o più farmaci è triplicata raggiungendo il 39% nel corso di 20 anni. Il dato epidemiologico diventa ancor più drammatico se si considerano gli ospiti delle residenze sanitarie assistenziali (RSA): fino al 74% dei residenti in RSA assume 9 o più farmaci. Contemporaneamente la prevalenza di coloro (residenti in RSA) che assumono 1 o più farmaci potenzialmente inappropriati è aumentata dal 30% (secondo studi condotti prima del 1999) a circa il 50% in studi condotti dopo il 2005. Modificazioni età-correlate nella farmacodinamica e nella farmacocinetica dei farmaci associate alla multimorbilità, al declino cognitivo ed alla compromissione dello stato funzionale (disabilità) espongono l'anziano più facilmente ad eventi avversi iatrogeni, i cosiddetti *adverse drugs events* (ADEs), che spesso si manifestano sotto forma di classiche sindromi geriatriche quali le cadute ed il delirium. La politerapia farmacologica ed i complessi schemi terapeutici sono noti predittori indipendenti di

ospedalizzazione sia per gli anziani residenti in comunità, sia per coloro che sono ospiti di RSA.

Ci sono scarse evidenze scientifiche in grado di guidare la corretta prescrizione farmacologica nella popolazione anziana. Gli anziani fragili, affetti da multimorbilità, che assumono molti farmaci sono di fatto quasi sistematicamente esclusi dalla partecipazione a studi randomizzati controllati. Pertanto le indicazioni prescrittive che si applicano alle persone anziane con multimorbilità sono estrapolate da studi condotti in popolazioni giovani e prive di rilevante comorbilità. Le linee guida relative alla corretta prescrizione farmacologica raramente forniscono indicazioni specifiche applicabili in persone con multimorbilità fragili, o nelle fasi terminali della vita.

Recentemente un documento redatto a più mani che ha coinvolto esperti in più discipline (geriatri, farmacisti, esperti di scienze sociali, farmacologi, biostatistici) ha elencato otto priorità in tema di terapia farmacologica nell'età geriatrica che riguardano fra le altre: 1) l'ipertrattamento ed il sottotrattamento; 2) l'uso dei farmaci nella popolazione anziana fragile; 3) l'informazione sull'utilità ed i limiti della terapia farmacologica; 4) l'importanza di un approccio (clinico e di ricerca) centrato sul paziente (che coinvolga il paziente); 5) la sospensione dei farmaci e la semplificazione degli schemi prescrittivi [1]. Si tratta di temi "caldi" tuttora poco indagati dal punto di vista scientifico e che

richiederebbero maggiore attenzione da parte dei ricercatori.

La prevalenza di inappropriato uso di farmaci, infatti, aumenta con l'età della popolazione anziana. La maggior parte degli accessi a Pronto Soccorso per eventi avversi da farmaci negli anziani è attribuibile a pochi farmaci di uso relativamente frequente. Tre classi di farmaci sono responsabili del 60% degli accessi a Pronto Soccorso per ADEs: anticoagulanti, antidiabetici e analgesici oppiacei. Queste classi di farmaci dovrebbero essere oggetto di una vigilanza specifica da parte degli operatori dei servizi sanitari.

La popolazione anziana affetta da multimorbilità, declino cognitivo e disabilità, con conseguente incapacità a soddisfare i propri bisogni, i residenti in RSA e coloro nelle fasi terminali della vita pongono specifiche sfide inerenti le prescrizioni farmacologiche (quante statine agli anziani con demenza avanzata non hanno alcun senso!). Si tratta di popolazioni vulnerabili per le quali non esistano specifiche indicazioni o linee guida in grado di orientarci sulla corretta scelta farmacologica.

La terapia polifarmacologica e l'inappropriato impiego di farmaci sono stati associati alla fragilità, e quest'ultima può interferire con la *compliance* e la risposta alla terapia stessa.

La multimorbilità, tipica dell'anziano, si associa a ridotta qualità di vita, aumento della mortalità, politerapia farmacologica, maggior rischio di ADEs e ad un maggior impiego di servizi sanitari.

I regimi di trattamento per gli anziani sono spesso il risultato di specifiche linee guida elaborate per specifiche singole patologie con il risultato di complessi schemi terapeutici. Spesso il percorso di cure è scoordinato e frammentato fra le varie specialità, ciascuna delle quali prosegue con i paraocchi (sulla base di linee-guida basate sulle evidenze), senza una visione globale, centrata sui complessi bisogni del paziente e dei suoi problemi. È noto che l'appropriatezza dei farmaci decresce con il diminuire dell'aspettativa di vita.

In sintesi, all'anziano fragile e disabile applichiamo percorsi terapeutici studiati per le singole malattie, ma assolutamente lontani dal mondo reale. Appare fondamentale pertanto sviluppare percorsi di cura (e di ricerca) "patient-centered", specifici per i molteplici bisogni del malato e dei suoi famigliari. La cura "patient-centered" viene definita come "cura che rispetta i bisogni, le preferenze ed i valori della persona e garantisce che le scelte cliniche siano in sintonia con i desideri del paziente". La ricerca nel campo della farmacoterapia geriatrica dovrebbe pertanto coinvolgere maggiormente le persone anziane, laddove possibile, dalla definizione dei progetti speculativi, all'interpretazione dei risultati, fino alla divulgazione delle principali indicazioni emerse dallo studio.

Dalla ricerca alla pratica clinica quotidiana emerge la necessità di instaurare un dialogo con la persona malata ed i suoi famigliari al fine di condividere precisi e condivisi obiettivi di cura. Quanto più l'alleanza terapeutica è fondata sulla condivisione di obiettivi realistici, tanto migliore sarà l'esito degli interventi terapeutici stessi (farmacologici e non). In assenza di specifiche linee guida il dialogo con la persona ammalata ed i suoi famigliari rappresenta la strada maestra da imboccare. Ma qui sta il problema. Quanto tempo dedichiamo alla comunicazione? Gli affollati studi dei medici di medicina generale e

degli specialisti offrono abitualmente pochissimo spazio al dialogo. Questo avviene malgrado da tempo sia nota l'importanza dell'educazione e della formazione dei pazienti e dei *caregiver* nella gestione delle cronicità. Per esempio, nell'ambito della cura delle persone con demenza l'*evidence based-medicine*, accanto ai farmaci antidemenza (anticolinesterasici e memantina), colloca l'educazione ed il supporto dei famigliari: la loro collaborazione consente di ridurre significativamente il carico derivante dai disturbi della sfera comportamentale, predittori primari dello stress dei *caregiver*. Purtroppo questo avviene molto di rado nella pratica clinica dei CDCD (Centri per i Disturbi Cognitivi e per le Demenze). Malgrado un Piano Nazionale per le Demenze, mancano risorse per dotare i CDCD di personale in grado di svolgere il compito di formazione e supporto dei famigliari. Questo avviene anche per altre condizioni croniche, affidate abitualmente al singolo specialista. Quando si affrontano le cronicità la terapia farmacologica deve rappresentare uno dei tasselli nell'ambito di una presa in carico che deve avere caratteristiche di multidisciplinarietà e di cronicità, ovvero adattarsi all'evolversi della malattia. Fra i molti modelli di *care* della cronicità proposti recentemente, Palmer *et al.* insistono sull'importanza della comunicazione e del coinvolgimento dei pazienti e dei *caregiver* [2].

Mancano però specifiche raccomandazioni sulle strategie da adottare nella comunicazione con i pazienti ed i famigliari. È pertanto necessario dotare i servizi sanitari rivolti all'anziano di personale adeguato - infermieri, educatori, psicologi - che consenta di realizzare nel concreto percorsi di educazione e formazione che non devono essere affidati alla casualità dei consueti percorsi ambulatoriali caratterizzati da frettolosi, rapsodici, frammentari e discontinui contatti. Tuttavia, malgrado

le incertezze, è possibile offrire al paziente ed ai famigliari qualche indicazione pratica (Tab. 1). Solo l'alleanza terapeutica virtuosa, fatta di condivisione e corretta comunicazione, può produrre risultati che garantiscano una buona qualità di vita all'anziano ed ai suoi famigliari. ■

Tabella 1

Suggerimenti al paziente (ed al *caregiver*) su come gestire la politerapia farmacologica [3].

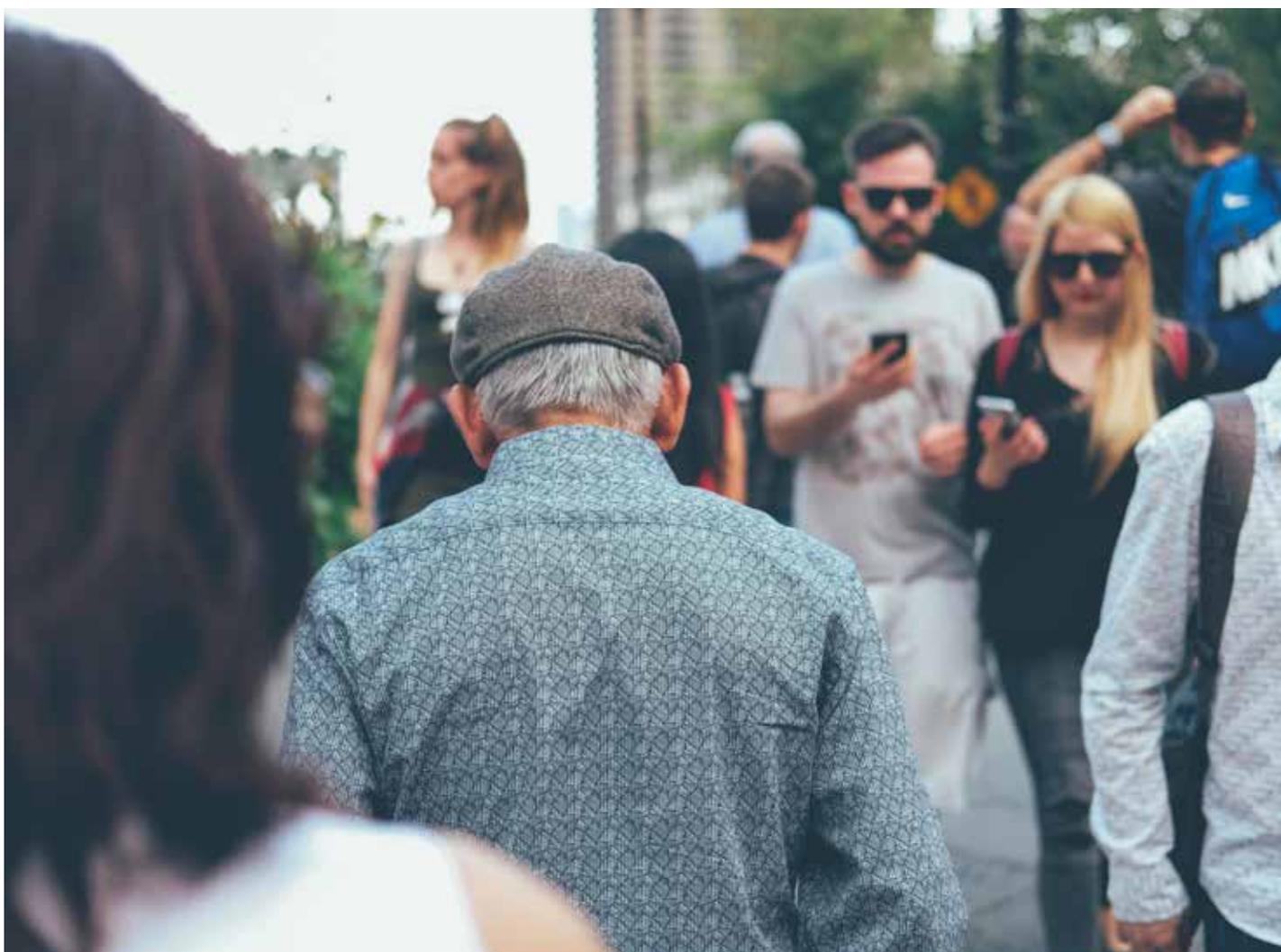
- 1 Conserva un'accurata ed aggiornata lista delle medicine prescritte
- 2 Ogniqualevolta contatti un medico chiedigli di rivedere la lista dei farmaci
- 3 Tieni informato il tuo medico di fiducia su eventuali farmaci non convenzionali (prodotti da banco, nutraceutici, prodotti di erboristeria) che desideri assumere
- 4 Impara a conoscere l'esatta indicazione dei farmaci che assumi (lo stesso vale per i famigliari che gestiscono la somministrazione dei farmaci)
- 5 Chiedi al medico gli eventuali effetti collaterali dei farmaci che assumi
- 6 Verifica con il tuo medico la possibilità-opportunità di sospendere alcuni farmaci
- 7 Verifica con il tuo medico la possibilità di semplificare lo schema farmacologico
- 8 Segui scrupolosamente gli orari di assunzione dei farmaci
- 9 Non sospendere improvvisamente i farmaci prescritti
- 10 Se necessario ricorri a strumenti per agevolare la corretta assunzione dei farmaci (es. contenitori giornalieri o settimanali)

Bibliografia

- 1 Tan E. C. K, Slugget J. K., Johnell K., *et al.*: Research Priorities for Optimizing Geriatric Pharmacotherapy: An International Consensus. JAMDA 2018; 19:193-199.
- 2 Palmer K., Marengoni A., Forjaz M. J. *et al.*: Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHORDIS). Health Policy 2018; 122: 4-11.
- 3 Onder G., Marengoni A.: Polipharmacy. JAMA (Patient Page) 2017; 318:1728.

IL PAZIENTE ANZIANO COMPLESSO: DATI DI FARMACOECONOMIA

Giorgio Colombo
Università degli Studi di Pavia



Invecchiamento della popolazione: cronicità e comorbidità

Il progressivo invecchiamento della popolazione rappresenta un cambiamento demografico ormai di rilevanza globale e che contraddistingue il nostro Paese.

Il miglioramento delle condizioni sociosanitarie e l'innovazione tecnico-scientifica hanno giocato un ruolo fondamentale nel favorire il processo di invecchiamento. Nel corso degli anni si è assistito ad un aumento della sopravvivenza a condizioni cliniche un tempo fatali che ha richiesto, e continua

a richiedere, un notevole impiego di risorse per sostenere la continuità dell'assistenza oltre che una forte integrazione dei servizi sanitari con quelli sociali, con crescente necessità di servizi residenziali e territoriali (Fig. 1 e 2).

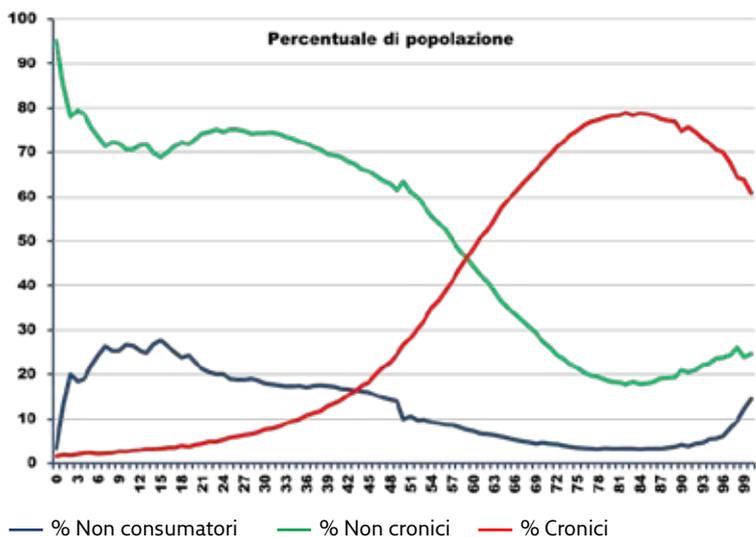


Figura 1
% popolazione in Regione Lombardia tra cronici e non consumatori.

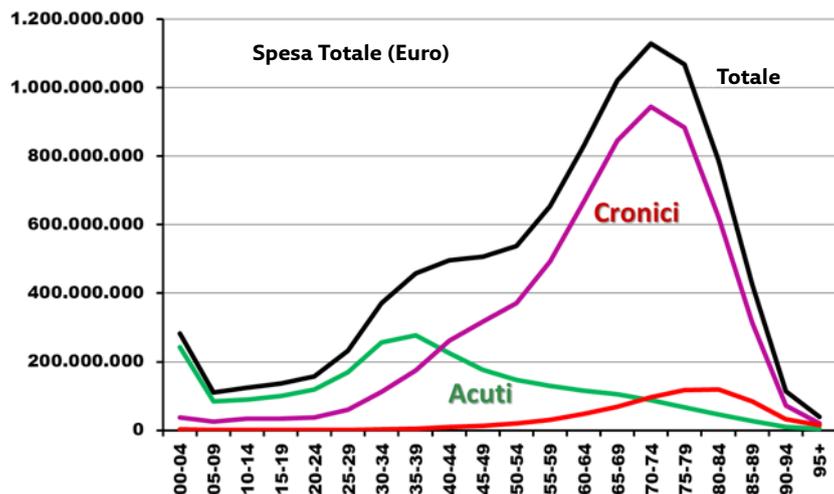


Figura 2
Regione Lombardia: spesa sanitaria tra cronici e acuti.

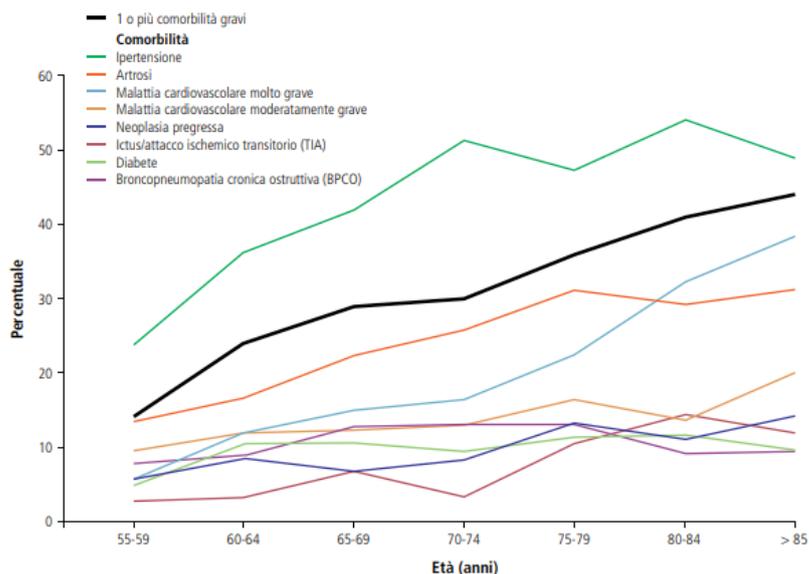


Figura 3
Percentuale di comorbidità in funzione dell'età.

Per quanto riguarda l'Italia nel 2017 la speranza di vita alla nascita ha sfiorato gli 81 anni per gli uomini e gli 85 anni per le donne. Secondo le recenti stime Istat, la quota di giovani (0-14 anni) si è ulteriormente ridotta, raggiungendo livelli mai sperimentati in passato (13,5%). La popolazione in età attiva (15-64 anni) corrisponde al 64,2% del totale della popolazione.

Gli individui di 65 anni e più sono oltre 13,5 milioni superando per la prima volta il 22%; i soggetti con 80 anni e oltre sono 4,1 milioni, rappresentando il 6,8%. L'indice di vecchiaia è risultato pari a 165,2 persone con 65 anni o più ogni 100 giovani con meno di 15 anni, collocando il nostro Paese tra quelli a più elevato invecchiamento al mondo [1]. A questo andamento demografico si accompagna un trend epidemiologico caratterizzato da un peso crescente delle cronicità e delle comorbidità.

Con riferimento al tema della salute, l'aumento della sopravvivenza genera, infatti, l'incremento costante di una fascia di popolazione più esposta a problemi di salute di natura cronico-degenerativa e le proiezioni demografiche non sono positive, riportando un passaggio dell'età media della popolazione dagli attuali 44,9 a oltre 50 anni nel 2065, con un picco di invecchiamento previsto per il 2045-50, e una percentuale di ultrasessantacinquenni vicina al 34%. Date queste premesse è evidente che una quota significativa del budget sanitario e farmaceutico sarà destinata all'assistenza e alla cura delle persone affette da malattie croniche e nello specifico delle persone anziane con multiple comorbidità, costringendo i sistemi sanitari ad affrontare il tema della sostenibilità. Ad oggi si stima infatti che circa il 70-80% delle risorse sanitarie a livello mondiale sia speso per la gestione delle malattie croniche. Dati europei riportano che malattie croniche come lo scompenso cardiaco, l'insufficienza respiratoria, i disturbi del sonno, il diabete, l'obesità, la depressione, la demenza,

l'ipertensione, colpiscono l'80% delle persone oltre i 65 anni e spesso si verificano contemporaneamente nello stesso individuo [2]. La cronicità, d'altro canto, è associata al declino di aspetti della vita come l'autonomia, la mobilità, la capacità funzionale e la vita di relazione, con conseguente aumento di stress psicologico, ospedalizzazioni, uso di risorse (sanitarie, sociali, assistenziali) e mortalità. Basti considerare che in Italia 2,7 milioni di persone vivono in condizione di disabilità e il 44,5% di queste si colloca nella fascia di età >80 anni [3]. La spesa sanitaria per una persona con una condizione cronica è, in media, 2,5 volte maggiore rispetto a quella di un soggetto senza alcuna patologia cronica, mentre aumenta di quasi 15 volte in presenza di 5 o più cronicità [4]. In questo contesto si colloca come critica la figura del paziente anziano complesso che racchiude in sé le criticità di gestione del soggetto anziano e di quello con molteplici malattie croniche. Anzianità e cronicità del resto sono strettamente correlate: stando agli ultimi dati disponibili riferiti all'anno 2013, si dichiara affetto da almeno due malattie croniche il 48,7% delle persone dai 65 ai 74 anni ed il 68,1% di quelle dai 75 anni in su [2].

Il paziente anziano complesso

Il fenotipo complesso rappresenta un'identità con caratteristiche peculiari per quanto riguarda l'eziopatogenesi, le necessità terapeutiche e la prognosi, non risultanti semplicemente dalla sommatoria delle singole patologie che lo compongono [5]. Nell'accezione più completa della complessità, gli aspetti biologico, socio-economico, culturale, comportamentale e ambientale diventano determinanti importanti della salute. Il paziente anziano complesso è un soggetto con malattie croniche multiple (*multiple chronic conditions*, MCC), in cui ciascuna di queste condizioni mediche può

influenzare l'esito di trattamenti delle altre patologie concomitanti. Gli anziani con multimorbilità si differenziano per gravità delle patologie, stato funzionale, prognosi e rischio di eventi avversi e necessitano di uno specifico approccio multidisciplinare geriatrico [4,6]. La prevalenza delle singole patologie croniche nel paziente con fenotipo complesso presenta un andamento crescente in funzione dell'età (fig. 3) [6]. Le varie patologie hanno differente impatto socioeconomico, comportando un diverso impatto in termini di assistenza; quando sommate creano un quadro complesso che caratterizza il soggetto anziano fragile il cui stato di salute non è più identificabile con la ridotta presenza di malattia, ma con il mantenimento del benessere psicofisico e relazionale, pur in presenza di polipatologie. Per questo motivo, uno degli indicatori più frequentemente utilizzati per misurare il benessere e lo stato di salute della popolazione è l'aspettativa di vita libera da disabilità (DFLE, *disability free life expectancy*), un indicatore composito che combina informazioni su mortalità e disabilità, estendendo il concetto di aspettativa di vita al di là del semplice numero di anni vissuti, quantificando quanti di questi siano realmente vissuti senza limitazioni nelle attività quotidiane (ADL, *activities of daily living* e IADL, *instrumental activities of daily living*) [7]. Individuato lo stato di salute del paziente segue la necessità di soddisfarne i bisogni; i tassi di copertura del bisogno sono particolarmente critici sul versante socio-sanitario, che deve rispondere a una domanda di 2,7 milioni di anziani non autosufficienti. La presa in carico di questi pazienti in strutture residenziali è attorno al 40% in alcune aree del Nord, mentre è quasi inesistente in alcune Regioni del Mezzogiorno, attestandosi al 20% su scala nazionale. Il restante 80% dei pazienti non autosufficienti, assistito in modo informale grazie all'autorganizzazione delle famiglie, al

peggioramento delle proprie condizioni cerca di accedere a un qualsiasi servizio sanitario o socio-sanitario professionale disponibile, soprattutto se gratuito, pur di trovare una risposta formalizzata e strutturata. Questa quota di domanda socio-sanitaria non controllata esercita un impatto sull'appropriatezza della presa in carico e sulla funzionalità del sistema sanitario (Rapporto OASI 2016) [8]. La domanda di servizi sanitari per soggetti anziani con patologie croniche negli ultimi anni è diventata sempre più alta e, di conseguenza, è cresciuto l'ammontare delle risorse sanitarie destinate a questa fascia di popolazione. È stato calcolato che quasi un terzo delle visite generiche e di quelle specialistiche sia erogato alla popolazione multi-cronica e, di queste, circa il 30% a persone con patologie croniche gravi.

Nel 2010 la spesa per ricoveri ospedalieri è stata attribuita per il 51% alla fascia di popolazione con più di 65 anni (dati SDO Ministero della Salute). In tale fascia si concentra anche il 60% della spesa farmaceutica territoriale, mentre la spesa pro-capite di un assistito di età >75 anni è 11 volte superiore a quella di una persona appartenente alla fascia d'età 25-34 anni. I costi per i farmaci dell'apparato cardiovascolare, gastrointestinale, respiratorio e del sistema nervoso centrale costituiscono tutti insieme i 4/5 della spesa complessiva. La circostanza che i malati cronici assorbono quote progressivamente crescenti di risorse al crescere del numero di malattie è confermata dai dati rilevati in ambito regionale. In base ai dati della Regione Lombardia, nel 2013 il rapporto tra la spesa sanitaria pro-capite di un paziente non cronico e la spesa pro-capite di un paziente con quattro patologie croniche è stata di circa 1/21,5; per un paziente con tre patologie lo stesso rapporto è di circa 1/12, per due patologie è 1/7,3, per una patologia 1/4. Nel corso del tempo la spesa totale della Regione per le

malattie croniche risulta aumentata dal 2005 al 2013 del 36%, con incrementi percentuali molto più marcati per pazienti polipatologici [2].

Nel definire gli aspetti critici dalle importanti ripercussioni economiche, un ruolo importante è giocato dalle ospedalizzazioni per eventi in acuto insorgenti nel paziente anziano polipatologico e dalla politerapia, ovvero l'assunzione concomitante di più farmaci della stessa o di diverse aree terapeutiche. Il fenomeno della politerapia è in costante crescita a causa del numero sempre più elevato di pazienti anziani affetti da malattie croniche multiple, il cui trattamento segue linee guida concepite per raggiungere obiettivi legati ad ogni specifica patologia.

La politerapia si associa al rischio di un più alto tasso di reazioni avverse, principalmente a causa delle interazioni farmaco-farmaco. Il rischio di interazione tra i farmaci in ogni singolo paziente aumenta in rapporto al numero di malattie coesistenti e a quello di farmaci prescritti. Ogni reazione avversa che insorga necessita di essere gestita e risolta comportando un costo aggiuntivo di gestione del paziente per gli eventi in acuto [9]. Il tema della politerapia è particolarmente importante nella popolazione vulnerabile dei pazienti anziani complessi, dal momento che la prevalenza di multimorbidità aumenta con l'aumentare dell'età, e con essa la crescita della spesa. Al fine di controllare questo fenomeno è necessario disporre di un efficace strumento di valutazione delle prescrizioni e della rilevanza economica dell'appropriatezza prescrittiva, quale può essere l'uso di specifici indicatori. Muovendosi in questa direzione lo Steering Group Geriatrico dell'AIFA ha dedicato uno studio allo sviluppo di indicatori volti proprio a misurare la qualità delle prescrizioni nella popolazione anziana nel nostro Paese. L'analisi ha tenuto in considerazione la qualità delle prescrizioni sulla totalità

della popolazione analizzando i dati estratti dall'Osservatorio sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) dell'AIFA, comprendente tutti i farmaci soggetti a prescrizione e rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale. Lo studio ha evidenziato l'ampia diffusione della politerapia nella popolazione geriatrica in Italia, con più di 1.300.000 individui (11,3%) riceventi una prescrizione contemporanea di 10 o più farmaci. Tale dato è risultato particolarmente significativo e il gruppo di età tra i 75 e gli 84 anni si è mostrato quello più esposto al più alto carico farmacologico, con il 55% dei soggetti trattati con 5-9 farmaci e il 14% con 10 o più farmaci. Il peso della politerapia è percepibile, basti considerare che gli over sessantacinquenni assorbono il 70% del costo totale per i farmaci del Servizio Sanitario Nazionale.

La politerapia del resto non comporta problemi solo in termini di costi del farmaco, in quanto va ad impattare anche sull'aumento di mortalità, ospedalizzazione, ricovero in RSA e invalidità [10]. A supporto di ciò i dati presentati in occasione del 61° Congresso Nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG) rivelano che più del 40% degli accessi al Pronto Soccorso è correlato a reazioni avverse di terapie prescritte in over sessantacinquenni non valutate successivamente per eventuali modificazioni in base alle reali esigenze del paziente. La politerapia, inoltre, può essere frutto di scelte prescrittive non appropriate in molti casi; per esempio, in oltre il 60% dei casi gli anziani assumono inibitori di pompa protonica non necessari, mentre a meno di uno su due viene prescritta una corretta profilassi contro la trombosi in caso di fibrillazione atriale. La percentuale di anziani che assumono almeno un farmaco potenzialmente inappropriato risulta cresciuta negli ultimi dieci anni, con interazioni gravi fra farmaci che interessano un over sessantacinquenne su quattro e con un aumento della mortalità a tre mesi di oltre due volte

e mezzo. Del resto, il pericolo di effetti collaterali da farmaci triplica dopo i 65 anni e quadruplica dopo i 75, soprattutto per la frequente assenza di un'attenta valutazione di insieme che indichi le priorità di trattamento e riconsideri periodicamente gli schemi terapeutici. Al contrario, secondo le stime presentate, la riconciliazione fra le esigenze reali di cura e il trattamento in corso potrebbe consentire di evitare un terzo dei 9 milioni di ricoveri in Italia causato da effetti collaterali da farmaci negli over sessantacinquenni. La mancata revisione è più comune fra gli ospiti delle RSA, dove il 28% degli ospiti prende almeno un medicinale inappropriato, ma presente anche nei soggetti non istituzionalizzati: oltre un anziano su due aggiusta da solo le terapie quando i farmaci diventano troppi, aumentando il rischio di complicanze. È infatti importante considerare anche i temi della *compliance* e aderenza ai trattamenti da cui dipende la massimizzazione dell'effetto terapeutico. La mancata aderenza alla terapia è una problematica rilevante nella maggior parte delle terapie croniche, costituendo un motivo di fallimento terapeutico. Il fallimento si ripercuote in danno economico, dal momento che vengono impiegate risorse per farmaci non in grado di espletare la loro azione, e ha come risultato un paziente non controllato, ma comunque esposto al rischio di reazioni avverse.

Conclusioni

L'invecchiamento della popolazione e il conseguente aumento di pazienti anziani complessi costituiscono un'importante sfida per i sistemi sanitari nazionali impegnati ad affrontare i cambiamenti demografici ed epidemiologici in un contesto di risorse limitate e di sviluppo tecnologico e aspettative crescenti. Il paziente anziano complesso è un soggetto per definizione fragile con specifici bisogni

soddisfabili attraverso un'attenta valutazione multidimensionale. Solo un approccio di questo tipo consente, infatti, di identificare e gestire pazienti in cui la presenza di patologie croniche multiple si intreccia con la riduzione dell'autonomia funzionale e con le problematiche sociali ed economiche che ne derivano. In questa popolazione di pazienti la politerapia rappresenta uno dei principali aspetti critici da gestire. La politerapia costituisce infatti un importante fattore di rischio per l'insorgenza di reazioni avverse da farmaci, oltre ad essere tra le cause principali di scarsa qualità di vita, ospedalizzazioni e incremento della mortalità e dei costi sanitari. Una risposta importante a questa criticità si rintraccia nel monitoraggio delle terapie contemporaneamente in corso, al fine di verificare l'appropriatezza delle prescrizioni e l'aderenza dei pazienti ai trattamenti. Uno sguardo di insieme, che preveda periodiche verifiche del trattamento per adeguarlo alle eventuali mutate esigenze del paziente ed individui le priorità fra le terapie, rappresenta un metodo gestionale in grado di garantire un rapporto di costo-efficacia positivo, sia dal punto di vista terapeutico che economico, minimizzando i rischi clinici di complicanze farmaco correlate in acuto, ed evitando, al contempo, lo spreco di risorse per terapie non appropriate. In definitiva, estendendo la prospettiva, i sistemi sanitari per affrontare le criticità di gestione del paziente anziano complesso dovrebbero impegnarsi nella definizione di percorsi diagnostico-terapeutici-riabilitativi in grado di garantire un percorso di cura e presa in carico il più possibile personalizzato, che ponga al centro il paziente e presenti allo stesso tempo un buon rapporto di costo/efficacia. ■

Bibliografia

- 1 ISTAT. Rapporto Annuale ISTAT 2017. Aspetti demografici e condizioni di vita. https://www.istat.it/it/files//2017/05/RA2017_cap3.pdf.
- 2 Ministero della Salute. Piano Nazionale della Cronicità. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016.
- 3 Conferenza Italiana sull'accesso alle Cure nelle malattie croniche - ROMA 21 settembre 2010. L'assistenza agli anziani non autosufficienti in Italia 4° Rapporto (2012) N.N.A (Network Non Autosufficienti). Rapporto promosso dall'IRCCS-INCRA Ancona per l'Agenzia Nazionale per l'Invecchiamento.
- 4 Tragni E, *et al.* Il paziente anziano complesso. Dati epidemiologici e di consumo dei farmaci. Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2014; 6 (3): 5-16.
- 5 Ministero della Salute. Criteri di Appropriatazza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza al paziente complesso. Quaderni del Ministero della Salute 2013.
- 6 Forti P, *et al.* La comorbidità. G Gerontol 2014; 62: 74-77.
- 7 L'invecchiamento della popolazione: opportunità o sfida? <http://www.epicentro.iss.it/ben/2012/aprile/2.asp>.
- 8 Rapporto OASI 2016. SDA Bocconi, CERGAS.
- 9 Marengoni A *et al.* Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. BMJ 2015; 350:h1059.
- 10 Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. Arch Intern Med 2010 Oct 11; 170(18): 1648-54.

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NELL'ANZIANO

Francesco Scaglione
Università degli Studi di Milano, Società Italiana di Farmacologia



L'aumento degli anziani nella popolazione è un fenomeno globale. Le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità indicano che in quasi tutti i Paesi del mondo la percentuale di persone con più di 60 anni sta aumentando più velocemente rispetto alle altre fasce di età. Se l'andamento

si mantiene, nel 2050 le persone con più di 60 anni saranno quasi 2 miliardi e rappresenteranno circa il 22% della popolazione mondiale (oltre il triplo rispetto al 2005). Nell'Unione Europea, è previsto un aumento molto rilevante della popolazione con più di 64 anni d'età che, nei prossimi

40 anni, è destinata a raddoppiare passando dai quasi 87 milioni di persone di oggi a circa 148 milioni [1]. In Italia le persone con età maggiore di 65 anni rappresentano il 20% circa della popolazione residente e si stima che raggiungeranno il 33% nel 2051. Anche le persone di età superiore a

85 anni aumenteranno, passando dall'attuale 2,3% della popolazione al 7,8%. In prospettiva con la riduzione della natalità, anche il rapporto tra il numero di soggetti anziani e quello nella fascia d'età ≤14 anni è destinato ad aumentare.

Questo cambiamento demografico provocherà inevitabilmente una crescente domanda di farmaci, nonché nuove conoscenze sugli effetti del processo di invecchiamento, sulle azioni e interazioni farmacologiche. È noto che i cambiamenti fisiopatologici che si verificano nella transizione dalla mezza età alla vecchiaia possono alterare la risposta ai farmaci. È noto inoltre che il 28-30% dei ricoveri ospedalieri di pazienti anziani è il risultato diretto di problemi legati ai farmaci, con il 70% attribuibile alle reazioni avverse al farmaco (ADR) [2]. Le ADR aggiungono un disagio non necessario ad una salute già compromessa e di solito sono prevenibili.

La risposta fisiologica ai farmaci dipende da diversi fattori, tra cui decorso temporale dell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del farmaco nel corpo (farmacocinetica) ed effetto dei farmaci sulle cellule bersaglio (farmacodinamica).

Cambiamenti farmacocinetici nell'anziano

Dissoluzione e assorbimento

Affinché un farmaco somministrato per via orale raggiunga il flusso sanguigno e poi l'organo bersaglio, prima deve dissolversi e quindi essere assorbito. Se il processo di dissoluzione è lento a causa della riduzione della saliva, dei fluidi gastrici e intestinali, la velocità di assorbimento diminuisce e anche se la quantità di farmaco assorbita è la stessa, si assiste ad un allungamento del T_{max}. I farmaci somministrabili per via sublinguale, come il trinitrato di glicerina, saranno assorbiti ad un tasso più lento negli anziani poiché la quantità di saliva prodotta diminuisce con l'età. Lo stesso vale per il fluido gastrico, che si riduce con l'avanzare dell'età, insieme a una ridotta acidità, una peristalsi più debole e uno svuotamento gastrico ritardato. Questi cambiamenti ritardano l'assorbimento dei farmaci nello stomaco. Nell'intestino, vi è una riduzione dell'area superficiale del digiuno spesso associata a una riduzione del flusso sanguigno splancnico, che prolunga il tempo necessario per l'assorbimento dei farmaci. Nella tabella 1 sono riassunte le variazioni cinetiche più importanti. Alcuni farmaci (come vitamina B12, ferro e calcio) che entrano nel

flusso sanguigno con meccanismi di trasporto attivo sono scarsamente assorbiti negli anziani. L'acidità gastrica ridotta nell'invecchiamento non ha mostrato di influenzare l'assorbimento dei farmaci. Tuttavia, cambiamenti importanti sono visti negli anziani quando si tratta di interazioni farmaco-farmaco. Ad esempio, gli antiacidi riducono l'assorbimento orale di molti farmaci, mentre l'alcol ne può accelerare l'assorbimento [3].

Distribuzione

La distribuzione di farmaci nell'organismo degli anziani è correlata ai cambiamenti del grasso corporeo e all'acqua o ai cambiamenti del legame dei farmaci alle proteine. Con l'invecchiamento, la gittata cardiaca viene ridotta e la resistenza vascolare periferica aumenta così che la perfusione sistemica totale di organi, inclusi fegato e reni, diminuisce. Questa riduzione della perfusione, a sua volta, diminuisce la capacità del corpo di metabolizzare ed espellere i farmaci. Nella persona anziana, la massa corporea magra può diminuire fino al 12-19%, [3] risultante in un aumento dei livelli ematici di farmaci distribuiti principalmente nei muscoli (ad es. digossina). La massa del tessuto adiposo può aumentare dal 14% al 35% negli anziani, anche in assenza di

Assorbimento	Distribuzione	Metabolismo
↓ Quantità di saliva	↓ Output cardiaco	↓ Ossidazione epatica microsomiale
↑ pH gastrico	↑ Resistenza vascolare periferica	↓ Clearance
↓ Secrezione acida gastrica	↓ Flusso ematico renale	↓ Livelli stazionari
↑ Tempo di svuotamento gastrico	↓ Flusso ematico epatico	↑ Emivita
↓ Superficie gastrointestinale	↓ Acqua corporea	↑ Livelli di metaboliti attivi
↓ Motilità gastrointestinale	Tessuto grasso corporeo	↓ Metabolismo di primo passaggio
↓ Meccanismo di trasporto attivo	Volume di distribuzione per i farmaci liposolubili	
	↓ Volume di distribuzione per farmaci idrosolubili	
	↓ Livelli di albumina sierica	

Tabella 1

Riepilogo dei cambiamenti farmacocinetici nell'anziano.

obesità conclamata. Il contenuto totale di acqua corporea diminuisce, il che influenza ulteriormente la distribuzione del farmaco. I farmaci liposolubili (non polari) attraversano facilmente le membrane e vengono assorbiti dal tessuto adiposo, mentre i farmaci idrosolubili (polari) sono confinati agli spazi extracellulari del corpo. Il volume di distribuzione (Vd) influenza l'emivita dei farmaci e la durata dell'azione del farmaco. Per la maggior parte dei farmaci liposolubili, come ad esempio le benzodiazepine, il Vd aumenta con l'invecchiamento e porta ad un aumento dei livelli di farmaco nei tessuti e una durata prolungata dell'azione.

Anche i livelli di albumina nel sangue possono influenzare la distribuzione dei farmaci negli anziani. La concentrazione di albumina plasmatica diminuisce dal 10% al 20%. I farmaci acidi come la cimetidina e la furosemide si legano esclusivamente all'albumina, quindi negli anziani aumenta la quantità di frazione libera del farmaco in circolazione. Lo stesso vale per altri farmaci altamente legati alle proteine, come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), anticoagulanti orali, fenitoina e sulfoniluree. Si noti che, con il dosaggio cronico, le concentrazioni di farmaco libero tendono alla "rinormalizzazione" e le modifiche correlate all'età nel legame con il farmaco possono non essere così importanti (in particolare con i cambiamenti nel legame alle proteine).

Metabolismo

Il metabolismo del farmaco si verifica principalmente nel fegato e poiché il flusso ematico epatico diminuisce fino al 40% negli anziani, può verificarsi una grave riduzione della quantità di farmaco che arriva al fegato per unità di tempo. C'è una tendenza generale per l'attività metabolica degli individui più anziani ad essere meno efficiente rispetto a quella dei soggetti più giovani. Studi sull'effetto

dell'invecchiamento sugli enzimi epatici hanno dimostrato che i farmaci soggetti al metabolismo ossidativo di fase I mostrano una riduzione dell'eliminazione [4].

Eliminazione

Un importante cambiamento farmacocinetico che si verifica nelle persone in età avanzata è il ridotto flusso plasmatico renale, *clearance* tubulare renale e *clearance* della creatinina. Nel rene, la *clearance* media diminuisce fino al 50% da 25 anni a 85 anni, nonostante la creatinina sierica rimanga invariata a circa 1,0 mg/dL. La *clearance* renale alterata porta a due effetti clinicamente significativi: l'emivita dei farmaci è prolungata e i livelli sierici di questi farmaci sono aumentati. Per i farmaci con un indice terapeutico ristretto (ad es., digossina, cimetidina, aminoglicosidi), possono verificarsi gravi effetti collaterali negli anziani se non vengono effettuate riduzioni della dose appropriate.

Cambiamenti farmacodinamici nell'anziano

Negli anziani, esiste una perdita naturale e progressiva della funzione dei tessuti corporei a livello cellulare. Le alterate risposte ai farmaci negli anziani potrebbero essere dovute a diversi fattori, tra cui cambiamenti legati all'età nelle interazioni farmacorecettore, interazioni recettore-membrana, eventi post-recettoriali, cambiamenti strutturali negli organi o nei tessuti e alterate funzioni omeostatiche.

Complessità terapeutica

Tutte le possibili alterazioni citate sopra si possono gestire facilmente in monoterapia. Tuttavia, raramente l'anziano viene trattato con un solo farmaco, è molto più comune una politerapia. Questa condizione

è estremamente comune nella popolazione anziana in Italia: si stima che circa il 50% della popolazione anziana in Italia assuma contemporaneamente 5 o più farmaci, mentre circa l'11% (1,3 milioni di persone) assume contemporaneamente 10 o più farmaci. In particolare, il gruppo di età tra i 75 e gli 84 anni è esposto al più alto carico farmacologico, con il 55% dei soggetti trattati con 5-9 farmaci e il 14% con 10 o più farmaci [5].

La politerapia porta a rischi di interazioni tra farmaci e a problemi di aderenza alla terapia. L'assunzione contemporanea di molti farmaci può determinare errori nel ricordarli correttamente e/o nell'assunzione (assumere due volte lo stesso farmaco oppure dimenticare di assumerlo). Il paziente può dimenticare di riferirli al proprio curante o riferirli in modo scorretto.

Conclusioni

L'uso dei farmaci nell'anziano è complesso. Bisogna ricordare che l'armamentario dei farmaci disponibili per il trattamento di disturbi cardiovascolari, metabolici ecc. è, per la maggior parte, progettato e studiato per l'adulto giovane. Pertanto, nel prescrivere la terapia al soggetto anziano, devono essere considerate opportune modifiche che tengano conto della fisiologia alterata, della farmacocinetica e della farmacodinamica che accompagnano l'invecchiamento.

L'uso di farmaci negli anziani dovrebbe essere ridotto al minimo, considerando alternative non invasive quando possibile. Le interazioni farmacologiche devono essere considerate e quando possibile evitate e devono essere eseguite revisioni regolari delle prescrizioni. Ogni volta che è possibile, il monitoraggio terapeutico dei farmaci deve essere effettuato per garantire l'ottimale dosaggio.

Il problema non è di facile soluzione, perché esistono scarse indicazioni su come adattare l'uso dei farmaci raccomandati dalle linee guida negli adulti, soprattutto negli anziani con comorbidità (disabilità funzionale, cognitiva, problemi sociali, sindromi geriatriche) o con aspettativa di vita limitata. ■

Bibliografia

- 1 ISS. Rapporti ISTISAN 2013; 13(9).
- 2 Pirmohamed M., James S., Meakin S., *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-9.
- 3 Main A: Elderly patients and their drugs. *Pharm J* 1988; 240: 537-539.
- 4 Warren P.M., Pepperman M.A., Montgomery R.D. Age changes in small intestinal mucosa *Lancet* 2: 849-850, 1978 (letter).
- 5 Onder G., Bonassi S., Abbatecola A.M., *et al.* Geriatrics Working Group of the Italian Medicines Agency. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014 Apr; 69(4): 430-7.





SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

39° Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacologia

RICERCA
INNOVAZIONE
SOSTENIBILITÀ
APPROPRIATEZZA
FORMAZIONE



FIRENZE 20-23 NOVEMBRE 2019

PALAZZO DEI CONGRESSI

SEGRETERIA SCIENTIFICA



Via Giovanni Pascoli, 3 • 20129 Milano
sif.congressi@segr.it
www.sifweb.org

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



Viale G. Matteotti, 7 • 50121 Firenze
Tel. +39 055 50351 • www.oic.it
sif2019@oic.it • sponsorsif2019@oic.it

OIC Srl ha ottenuto la certificazione Ethical MedTech Trusted Partner





**SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA**