

Itam 2

Specifica i farmaci, in particolare anticolinergici, psicoattivi, anticoagulanti, analgesici, ipoglicemizzanti e cardiovascolari, che dovrebbero essere prescritti con cautela o evitati; specificare i problemi per le singole categorie

Introduzione

A causa della frequente coesistenza di molteplici patologie acute e/o croniche, la popolazione anziana utilizza molteplici farmaci. Stime dell'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) mostrano che oltre il 50% della ultrasessantacinquenne utilizza tra 5 e 9 farmaci e oltre il 10% utilizza 10 o più farmaci contemporaneamente. Questi dati sottolineano quanto la prescrizione farmacologica sia un task complesso nell'anziano. In questa popolazione le linee guida, tradizionalmente utilizzate per indirizzare il medico nelle scelte terapeutiche, sono difficilmente applicabili; elevato è il rischio di interazioni farmacologiche così come l'uso di farmaci inappropriati (cioè i cui rischi superano i potenziali benefici). Infine, lo scopo del trattamento farmacologico può e deve influenzare le scelte terapeutiche in questa popolazione, poiché l'uso di terapie preventive (cioè finalizzate alla prevenzione di nuovi eventi) dovrebbe lasciare spazio a terapie 'sintomatiche' o 'palliative' negli anziani al termine della vita. Queste problematiche sono illustrate nel presente capitolo.

2.1 Linee guida

Nella pratica clinica lo strumento più diffuso, condiviso ed utilizzato a cui i medici fanno riferimento per una prescrizione appropriata è costituito dalle linee guida¹. Le linee guida nascono dall'intento di standardizzare la gestione ed il trattamento di determinate condizioni cliniche al fine di garantire al paziente la miglior qualità di cura possibile. Esse generalmente sono riferite ad una specifica malattia e si basano sull'evidenza scientifica derivante dalla letteratura medica o, quando questa scarseggia, dal consenso di esperti.

Esse si fondano sul principio della medicina basata sull'evidenza (EBM, Evidence Based Medicine) ovvero quell'uso coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze disponibili per prendere decisioni circa la cura dei singoli pazienti, integrando competenze cliniche individuali con la migliore evidenza clinica derivante dallo studio sistematico della letteratura. Le linee guida si avvalgono dei risultati dei trial clinici randomizzati e delle metanalisi che costituiscono ad oggi gli strumenti più efficaci per individuare l'effetto di un intervento, sia esso farmacologico o di altra natura. La validità delle linee guida è riconosciuta globalmente nel mondo e l'adesione alle sue raccomandazioni è incoraggiata al punto che alcuni sistemi sanitari adottano un sistema di rimborso che si basa sul raggiungimento di specifici goal individuati nelle linee guida (il così detto sistema "pay-for-performance").

Applicare le linee guida nella popolazione anziana, tuttavia, non è immediato a causa di alcune loro importanti limitazioni.

1. In primo luogo gli studi clinici su cui le linee guida si fondano rischiano di essere scarsamente rappresentativi della popolazione geriatrica. I pazienti anziani, infatti, poiché soffrono di più patologie simultaneamente, assumono molti farmaci, presentano spesso sindromi geriatriche ed hanno un certo grado di compromissione funzionale e cognitiva, difficilmente sono coinvolti in trial clinici randomizzati destinati a stimare l'effetto di un farmaco (o di un intervento) su di una popolazione omogenea per una determinata patologia. Di conseguenza, la possibilità di generalizzare le informazioni generate da quegli studi sulla popolazione anziana è molto discutibile. Questa mancanza di dati adeguati ha fatto sì che la maggior parte delle evidenze presenti e diffusamente accettate derivino dall'analisi di sottopopolazioni

all'interno di più ampi trial clinici o, alternativamente, dal consenso degli esperti, mutevole e chiaramente limitato.

2. Inoltre, gli outcome valutati negli studi clinici in questione sono specifici per le malattie in studio (ad esempio la mortalità, la prevenzione dell'ictus o la riacutizzazione di BPCO). Ne deriva che questi risultati possono essere utilizzati in condizioni ideali in una popolazione omogenea di soggetti con una singola malattia ma perdono valore se si vogliono considerare simultaneamente diversi trattamenti in pazienti complessi con più patologie croniche concomitanti. Infatti, i trattamenti che sono efficaci per una patologia possono aggravarne altre, peggiorare lo stato cognitivo o funzionale, interferire con le sindromi geriatriche o influenzare negativamente lo stato di salute in generale. Il trattamento antipertensivo aggressivo, ad esempio, è assolutamente raccomandato in persone ipertese relativamente sane a qualsiasi età, ma probabilmente non è altrettanto efficace o addirittura può essere dannoso negli anziani con un'aspettativa di vita limitata che soffrono di ipotensione ortostatica. E' opportuno quindi bilanciare i benefici auspicabili specifici per malattia con il rischio di andare incontro ad importanti effetti avversi. Una possibile soluzione è non utilizzare outcome specifici per malattia ma più universali come per esempio i sintomi, lo stato funzionale, le relazioni sociali.

Un esempio emblematico della difficile applicazione delle linee guida nella popolazione anziana è stato pubblicato da Boyd. Gli autori di questo lavoro hanno ipotizzato di applicare le linee guida esistenti per alcune comuni malattie croniche ad una ipotetica 79enne affetta da BPCO, diabete mellito di tipo II, osteoporosi, ipertensione ed artrosi. Ne è risultato che la maggior parte delle linee guida non faceva un distinguo specifico per la popolazione geriatrica o per i pazienti con multimorbidità. Molte non parlavano del carico farmacologico che la terapia apportava, degli obiettivi a medio e lungo termine che si prefiggeva e non prendevano in considerazione le preferenze del paziente nella scelta del trattamento. Se fossero state seguite tutte le più rilevanti linee guida per ciascuna delle patologie della paziente, all'ipotetica signora sarebbero stati prescritti 12 farmaci (oltre ad un complesso regime terapeutico non farmacologico) con una spesa mensile di 406 dollari. Ne conseguono numerose possibili interazioni tra farmaci e patologie (vedere <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=201377>). Questo si può tradurre o lasciare come link

Più recentemente Dumbreck ha condotto una analisi sistematica delle raccomandazioni di 12 linee guida nazionali nel Regno Unito in relazione a 11 comuni condizioni cliniche ed ha evidenziato come dalla semplice applicazione delle prime si generino numerose interazioni farmaco-malattia ma ancor più frequenti iterazioni farmaco-farmaco, con i potenziali severi risvolti clinici che ne derivano.

Al medico rimane il compito di ottimizzare la prescrizione basandosi sulle informazioni relative alla conoscenza delle malattie, dei farmaci in uso, le caratteristiche del singolo paziente e la sua volontà, ricordando sempre che in questo specifico campo molto spesso fare il bene è diverso da fare bene.

2.2. Farmaci inappropriati negli anziani

Un farmaco viene considerato potenzialmente inappropriato quando il rischio di eventi avversi supera il beneficio atteso dal trattamento o quando esiste una terapia alternativa più sicura e efficace per la stessa condizione clinica supportata dall'evidenza scientifica. La prescrizione inappropriata è tra le principali cause di eventi avversi a farmaci e per ridurre il rischio di tali eventi e per fornire al medico geriatra una guida pratica nelle decisioni terapeutiche dell'anziano, sono stati sviluppati una serie di criteri di appropriatezza prescrittiva, che possono essere differenziati in criteri espliciti ed impliciti. Tra i criteri espliciti i più utilizzati sono i criteri di Beers in Nord America, i criteri START and STOPP in Europa; questi criteri si basano su indicazioni predefinite, orientate al farmaco e alla malattia e sono generalmente

strutturati come delle liste di farmaci da evitare nell'anziano sempre o in determinate condizioni cliniche. Tra i criteri impliciti i più utilizzati sono i criteri di Lipton, i criteri MAI (Medication Appropriateness Index) e i criteri POM (Prescribing Optimization Method) sono basati sulla valutazione del singolo caso clinico attraverso dei questionari mirati o degli score di valutazione della terapia del singolo soggetto in esame.

2.2.1 Criteri di Beers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3571677/pdf/nihms-439055.pdf>)

I criteri di Beers, che devono il loro nome al geriatra americano Mark Howard Beers, sono stati il primo set di indicatori espliciti di appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano e sono attualmente lo strumento più utilizzato nella prevenzione di eventi avversi ai farmaci nell'età avanzata. Possono essere considerati delle linee guida utili all'identificazione di quei farmaci per il quale i rischi legati al loro uso nell'anziano superano i benefici.

La prima versione dei criteri di Beers è stata pubblicata nel 1991 sulla rivista Archives of Internal Medicine, da un team di 13 esperti coordinati da Beers. Utilizzando una metodologia standardizzata di ricerca del consenso -metodo di Delphi-, i farmaci potenzialmente inappropriati (PIMs, potentially inappropriate medications) sono stati suddivisi in due classi:

- classe 1: farmaci o classi farmacologiche potenzialmente lesive nell'anziano, indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente
- classe 2: farmaci potenzialmente pericolosi quando utilizzati in pazienti con determinate patologie o sindromi.

Questi criteri, inizialmente concepiti per la popolazione anziana istituzionalizzata sono stati successivamente aggiornati e ampliati nel 1997 e nel 2003 in modo da estendere il loro campo di applicabilità a tutti i setting di cura dei soggetti di età pari o superiore ai 65 anni. L'ultima revisione dei criteri, risale al 2012, ad opera di una commissione di 11 esperti multidisciplinari della American Geriatrics Society, con vasta esperienza clinica e conoscenza delle precedenti versioni dei criteri. Tramite una revisione sistematica della letteratura, i criteri del 2003 sono stati aggiornati con l'aggiunta delle più recenti evidenze sui vecchi farmaci o sui nuovi farmaci in commercio.

Nella versione attuale sono contemplati 53 farmaci o classi di farmaci, così suddivisi:

- Classe 1: comprende 34 farmaci o classi farmacologiche che andrebbero sempre evitati in quanto potenzialmente lesive per la maggior parte della popolazione anziana, indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente (es. alfa-litici come antipertensivi, digossina a dosaggio superiore a 0.125 mg/die, nifedipina a rilascio immediato, benzodiazepine, FANS, etc)
- Classe 2: farmaci o classi potenzialmente inappropriati, da evitare negli anziani con determinate patologie o sindromi che l'utilizzo di questi farmaci potrebbe esacerbare (ad esempio l'utilizzo di FANS in soggetti che presentano insufficienza cardiaca, anticolinergici, benzodiazepine, antistaminici nei pazienti con deterioramento cognitivo, FANS nei pazienti con insufficienza renale cronica IV e V stadio o con storia di ulcera gastrica o duodenale);
- Classe 3: farmaci o classi farmacologiche (14 in totale) in cui il potenziale rischio associato al loro utilizzo impone una maggiore cautela nell'anziano (ad esempio l'utilizzo di aspirina nella prevenzione primaria di eventi cardiaci in soggetti di età ≥ 80 anni o l'utilizzo di dabigatran o prasugrel in soggetti di età ≥ 75 anni, vasodilatatori in pazienti con storia di sincope, antidepressivi triciclici, SSRI etc). La qualità dell'evidenza è indicata come alta, moderata o bassa nella misura in cui è prodotta da studi clinici di "qualità" ossia trial clinici controllati randomizzati o studi osservazionali su popolazioni rappresentative.

2.2.2 Criteri di START/STOPP (<http://www.em-consulte.com/showarticlefile/245669/main.pdf>)

I criteri START and STOPP sono due gruppi di criteri espliciti che hanno l'obiettivo di identificare le due principali forme di inappropriata prescrizione: i farmaci potenzialmente inappropriati in senso stretto

(PIMs, potentially inappropriate medications) e le potenziali omissioni prescrittive (PPOs, potentially prescribing omissions).

Tali criteri sono infatti composti da 2 serie di indicatori ideati per essere degli strumenti integrati e complementari: i criteri STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) e i criteri START (screening Tool to alert doctors to the right treatment). I criteri START sono stati formulati nel 2007 e aggiornati nel 2014 e sono strutturati come una lista di 22 farmaci o classi di farmaci frequentemente omessi anche quando indicati e in assenza di controindicazioni.

I farmaci sono divisi in 6 sottogruppi a seconda del sistema fisiologico target (sistema cardiovascolare, sistema respiratorio, sistema nervoso centrale, sistema gastrointestinale, apparato locomotore e sistema endocrino). In particolare per ciascun farmaco viene specificata la condizione per cui tale principio attivo è indicato nel paziente con età superiore ai 65 anni (es. sistema cardiovascolare: warfarin in presenza di fibrillazione atriale cronica quando non ci sono controindicazioni al warfarin; sistema nervoso centrale: farmaci antidepressivi in presenza di chiari sintomi depressivi da almeno 3 mesi).

In maniera parallela e opposta i criteri STOPP -Screening Tool of Older Person's Prescriptions- elaborati nel 2008, sono un insieme di 65 regole finalizzate ad evitare la prescrizione di medicinali potenzialmente inappropriati nel paziente anziano. In questi criteri vengono considerate tutte le forme di inappropriata prescrizione, dalle interazioni farmaco-farmaco (ad esempio tra β -bloccanti e calcio antagonisti) alle interazioni farmaco-malattia (ad esempio tra FANS ed ipertensione moderata-grave) e alle terapie inappropriate per durata e posologia (ad esempio acido acetilsalicilico a dosaggio maggiore di 150 mg/die)

Sono suddivisi in 10 categorie in cui ciascun farmaco o classe farmacologica è accompagnata da una breve descrizione del motivo per il quale il farmaco è controindicato nel paziente anziano:

- sistemi fisiologici target (7 categorie): sistema cardiovascolare, sistema respiratorio, sistema nervoso centrale, sistema gastrointestinale, apparato locomotore, sistema endocrino e apparato uro-genitale (non contemplato nei criteri START)
- farmaci che aumentano il rischio di caduta in soggetti a rischio di caduta: benzodiazepine, neurolettici, antistaminici di prima generazione, farmaci vasodilatatori, oppioidi a lunga durata d'azione.
- farmaci analgesici: oppioidi a lunga durata d'azione come prima linea nel dolore lieve-moderato, oppioidi per più di 2 settimane nei pazienti con stipsi cronica, oppioidi a lunga durata d'azione nei pazienti con demenza
- farmaci duplicati: l'utilizzo contemporaneo di due o più farmaci appartenenti alla stessa classe farmacologica (meglio ottimizzare la monoterapia con un singolo farmaco della classe prima di considerare l'aggiunta di una nuova classe).

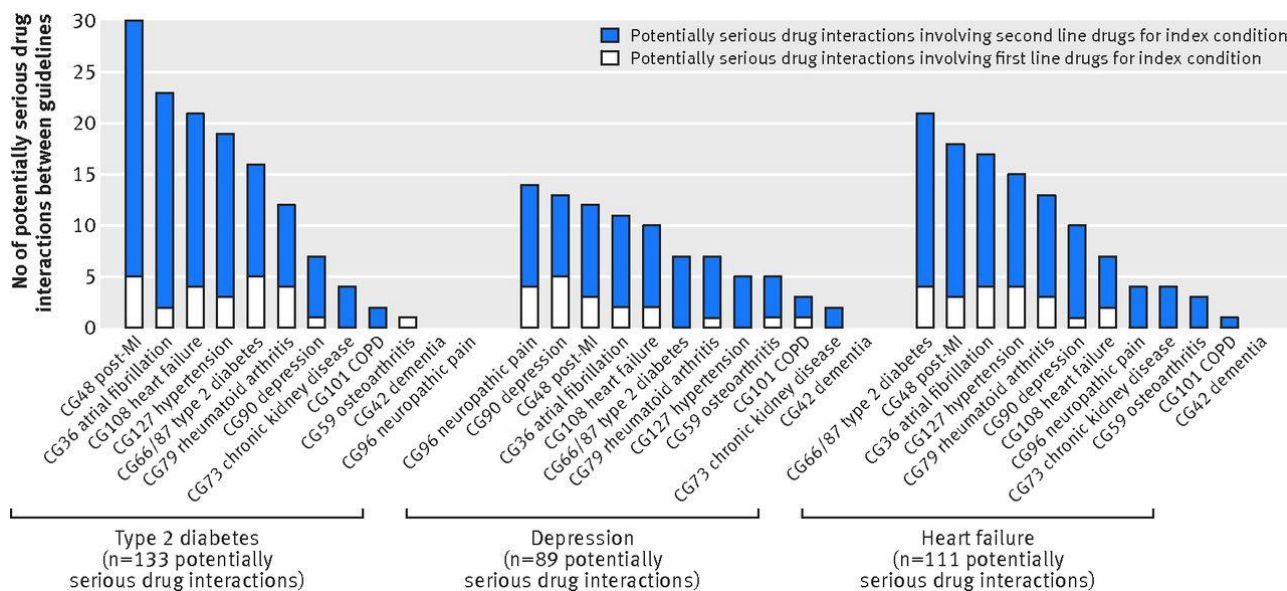
2.3. Interazioni farmacologiche

2.3.1. Interazione Farmaco-Farmaco

Sebbene gli strumenti analizzati siano fondamentali nella gestione della terapia farmacologica dell'anziano, nessuno è esaustivo sull'argomento interazione farmaco-farmaco: è infatti riportato un numero esiguo di casi di interazione farmaco-farmaco.

Le interazioni farmaco-farmaco sono numerosissime e particolarmente frequenti nella popolazione anziana, questo perchè tutti i fattori di rischio più importanti per la comparsa di interazioni farmaco-farmaco aumentano con l'età. Il numero di farmaci assunti (polifarmacoterapia), la compresenza di multiple patologie (multimorbidity) e la necessità di terapie di lunga durata (terapie croniche), sono tutte condizioni frequenti nell'anziano e principali fattori predisponenti alle interazioni farmacologiche.

E' tuttavia l'applicazione pedissequa e non razionale delle linee guida a causare nel paziente con molteplici patologie un aumentato rischio di interazioni farmacologiche. La figura sotto mostra il numero di possibili interazioni tra farmaci indicati nelle linee guida di 3 patologie indice (diabete mellito tipo II, depressione e scompenso cardiaco) con farmaci indicati nelle linee guida di altre patologie croniche.



Questo esempio testimonia come nell'anziano con molteplici patologie sia fondamentale un'applicazione ragionata delle linee guida, un'attenta valutazione dei rischi e benefici di ciascun trattamento ed un valutazione delle priorità cliniche del paziente.

Tra le interazioni farmacologiche più conosciute e potenzialmente pericolose vanno menzionate quelle tra warfarin e FANS (es. ibuprofene, ketoprofene) e tra warfarin alcuni antibiotici (es. chinolonici, metronidazolo), che aumentano il rischio di sanguinamento. Altri esempi sono di interazione sono rappresentati dall'impiego contemporaneo di antistaminici (es. ebastina, cetirizina) e di benzodiazepine (es. bromazepam, lorazepam) o di antipsicotici (es. quetiapina, promazina) può determinare eccessiva sedazione e/o sonnolenza.; oppure la contemporanea assunzione di beta-bloccanti (es. bisoprololo, metoprololo) con altri antiaritmici (es. digossina, diltiazem) può portare a bradicardia severa fino all'arresto cardiaco.

2.3.2. Interazione Farmaco-Patologia

L'interazione farmaco-patologia si verifica quando un farmaco assunto dal paziente interagisce con la patologia del paziente alterandone il profilo rischio-beneficio. A differenza delle interazioni farmaco-farmaco, l'analisi della prescrizione farmacologica in funzione delle condizioni cliniche e comorbidità del paziente è una problematica affrontata dagli strumenti di appropriatezza prescrittiva analizzati. Le interazioni farmaco – patologia sono infatti descritte nella categoria 2 dei criteri di Beers ossia i farmaci da evitare in determinate patologie che potrebbero essere esacerbate dall' utilizzo di quel farmaco. Tra queste ricordiamo i FANS nello scompenso cardiaco (perché possono esacerbare la ritenzione dei fluidi), gli anticolinergici, le benzodiazepine e gli antipsicotici nel deterioramento cognitivo (aumentano il rischio di peggioramento dello stato cognitivo o di comparsa di delirium), gli antiemetici come la metoclopramide nei pazienti con morbo di Parkinson (peggiorano i sintomi motori per il possibile antagonismo sui recettori della dopamina) e gli alfa-litici nei pazienti con storia di sincope (aumentano il rischio di ipotensione ortostatica e bradicardia).

Anche i criteri di STOPP analizzano il problema delle interazioni farmaco-patologia risultando i più completi. Particolare attenzione viene rivolta alle più frequenti patologie geriatriche, ad esempio:

- Bronchite cronica ostruttiva: sono controindicati i beta bloccanti per il rischio di broncospasmo.
- Glaucoma: sono controindicati antidepressivi triciclici, gli antimuscarinici e l'ipratropio perchè possono aumentare la pressione oculare.
- Stipsi: sono controindicati i calcio antagonisti, gli oppiacei, da soli o in aggiunta agli antidepressivi triciclici perchè potrebbero peggiorare il disturbo.
- Deterioramento cognitivo: controindicati gli antidepressivi triciclici e gli oppiacei perchè possono peggiorare lo stato cognitivo.
- Sanguinamento: sono controindicati warfarin e fans contemporaneamente o l'aspirina a dosaggio superiore ai 150 mg/die, o in assenza di protettori gastrici in pazienti con storia di ulcera gastrica.

INTERAZIONI FARMACO-MALATTIA NELL'ANZIANO

Malattia	Farmaci	Reazioni avverse
Difetti di conduzione cardiaca	Antidepressivi triciclici,β-bloccanti, digossina, diltiazem, verapamil	Blocco cardiaco
Pneumopatie croniche ostruttive	β-Bloccanti Oppioidi	Broncocostrizione Depressione respiratoria
Insufficienza renale cronica	Aminoglicosidi, FANS, mezzi di contrasto radiografici	Insufficienza renale acuta
Demenza	Amantadina, anticolinergici, anticonvulsivanti, levodopa, farmaci psicoattivi	Aumento della confusione mentale, delirio
Depressione	Alcol, antiipertensivi ad azione centrale, benzodiazepine, β-bloccanti, corticosteroidi	Precipitazione o aggravamento della depressione
Diabete	Corticosteroidi, diuretici	Iperglicemia
Glaucoma	Anticolinergici	Aggravamento del glaucoma
Scompenso cardiaco	β-Bloccanti,diltiazem, disopiramide, verapamil	Aggravamento dello scompenso cardiaco
Ipertensione	FANS	Aumento della pressione arteriosa
Ipokaliemia	Digossina	Tossicità cardiaca
Ipotensione ortostatica	Antidepressivi triciclici, antiipertensivi, antipsicotici, diuretici, levodopa,	Vertigini, cadute, sincopi
Osteopenia	Corticosteroidi	Fratture
Ulcera peptica	Anticoagulanti, FANS	Sanguinamento GI superiore
Vasculopatie periferiche	β-Bloccanti	Claudicatio intermittens
Ipertrofia prostatica	α-Agonisti, anticolinergici	Ritenzione urinaria

Adattata da Cusack BJ: "Polypharmacy and clinical pharmacology", in Geriatrics Review Syllabus: A Core Curriculum in Geriatric Medicine, 1a ed., edito da JC Beck. New York, American Geriatrics Society, 1989, pp.127-136; riprodotta previa autorizzazione.

2.3.3. Farmaco-Sindromi geriatriche

Le sindromi geriatriche sono definite come un sintomo, o un insieme di sintomi, con elevata prevalenza nella popolazione anziana. Includono quelle condizioni cliniche che per la loro complessità non possono

essere ricondotte a una patologia definita e che sono il risultato del sovrapporsi di numerose malattie e/o fattori di rischio. Le sindromi geriatriche più frequenti sono il **delirium, la malnutrizione, le cadute e l'incontinenza urinaria**.

Ad esempio il delirium, inteso come declino acuto delle funzioni cognitive globali, può essere secondario all'utilizzo di farmaci ad azione sul SNC, come sedativo-ipnotici (es. diazepam) e antiparkinsoniani (es. dopamino agonisti), farmaci antidolorifici oppioidi (es. tramadolo), antidepressivi triciclici (es. amitriptilina), farmaci antistaminici (es. difenidramina, clorfeniramina, idroxizina, prometazina), farmaci ad azione cardiaca (es. digitale, antiaritmici).

Le cadute, importante sindrome geriatrica per l'elevata prevalenza e perché importante fattore di rischio per frattura di femore e trauma cranico, possono essere la risultante dell'utilizzo, più o meno improprio, di farmaci quali antipsicotici (es. quetiapina), benzodiazepine a medio-lunga durata d'azione (es. diazepam) ed gli antidepressivi (es. trazodone). Causa di caduta può essere l'ipotensione ortostatica iatrogena o la semplice ipotensione da eccessivo utilizzo di antipertensivi, in particolare diuretici (es. furosemide) e vasodilatatori venosi (es. amlodipina, doxazosina).

Farmaci associati al rischio di caduta	Meccanismo d'azione
Benzodiazepine	effetto sedativo e possono causare riduzione della vigilanza e disturbi nell'equilibrio
Farmaci neurolettici	alterazione dello stato di coscienza, sonnolenza, disprassia nei movimenti, parkinsonismo.
Antistaminici di prima generazione (difenidramina, clorfeniramina, idroxizina, prometazina):	effetto sedativo e causare disturbi nella vigilanza
Farmaci vasodilatatori o diuretici	Ipotensione arteriosa, ipotensione posturale
Oppiacei a lungo termine	sonnolenza, ipotensione posturale e vertigini

L'incontinenza urinaria, condizione molto frequente nell'anziano, può essere esacerbata o secondaria all'utilizzo di farmaci quali diuretici (es. furosemide, idroclorotiazide), antipsicotici (es. aloperidolo), anticolinergici (es. tiotropio) o antipertensivi (es. doxazosina, ace-inibitori) e calcio-antagonisti (es. amlodipina). La malnutrizione, grande problema dell'anziano fragile, è spesso secondaria all'anoressia indotta da farmaci quali ad esempio digitale, diuretici (es. idroclorotiazide), ipoglicemizzanti orali (es. metformina) o a farmaci ad azione bronchiale (es. teofillina)

2.4 Cascata Prescrittiva

Con cascata prescrittiva si intende un processo nel quale l'effetto collaterale prodotto da un farmaco è erroneamente interpretato come un nuovo sintomo di malattia per il quale viene prescritto un altro farmaco. A sua volta questo secondo farmaco può produrre un effetto collaterale che viene anche esso interpretato come un nuovo sintomo e trattato con un ulteriore farmaco, e così di seguito (Figura). Il paziente in questione viene quindi messo seriamente a rischio di sviluppare eventi avversi legati a questa sommatoria di terapie, peraltro immotivate.

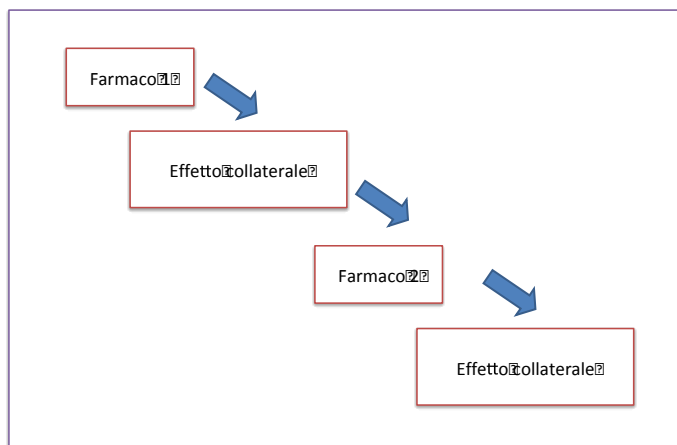


Figura 1. Cascata prescrittiva
(rieditata da Rochon P, JGIM 1996)

Un esempio tipico di cascata prescrittiva è quello degli antipsicotici e la terapia per la malattia di Parkinson. In questo caso si possono verificare due possibilità. Da un lato la terapia antiparkinsoniana può scatenare disturbi comportamentali e quindi richiedere l'aggiunta di una terapia con antipsicotici. Dall'altro i farmaci antipsicotici possono provocare parkinsonismo e, se questa correlazione è ignorata, si può finire per trattare farmacologicamente un effetto collaterale come se fosse una patologia primitiva.

Un altro caso è rappresentato dalla terapia con FANS e l'insorgenza o il peggioramento dell'ipertensione arteriosa. Nonostante sia noto come i FANS abbiano effetti dannosi nella popolazione anziana (ipertensione, sanguinamento gastrointestinale, peggioramento della funzionalità renale) questa classe di farmaci è ancora prescritta in età geriatrica. Il meccanismo fisiopatologico sottostante si esercita attraverso l'inibizione della produzione di prostaglandine, citochine che regolano la vasocostrizione delle arteriole ed il controllo del volume extracellulare. Uno studio caso controllo condotto da Gurwitz su oltre 9000 pazienti ha dimostrato che l'uso di farmaci anti-infiammatori è associato in maniera significativa al rischio di intraprendere una terapia antipertensiva, con un rischio che aumenta all'aumentare della dose dell'anti-infiammatorio. Le conseguenze in termini di salute pubblica e di spesa sanitaria sono evidenti, oltre che in termini di rischio per la popolazione anziana. Ne deriva quindi che la prescrizione dei FANS in geriatria debba essere evitata, utilizzando possibili alternative (quali il paracetamolo, farmaci analgesici oppioidi o la fisioterapia in caso ad esempio dell'artrosi) o limitandone l'uso al più breve periodo possibile al più basso dosaggio possibile. Se l'ipertensione dovesse presentarsi in pazienti che fanno uso di FANS, occorre ricordare la possibile associazione tra i due eventi, monitorizzare i valori pressori, eventualmente intraprendere uno specifico trattamento senza dimenticare di rivalutare l'indicazione alla terapia antipertensiva alla sospensione della terapia anti infiammatoria.

Un'altra associazione conosciuta è quella tra i diuretici tiazidici e la terapia per la gotta. È noto come questa specifica classe di diuretici determini un certo grado di iperuricemia e come quest'ultima sia tra i fattori scatenanti l'attacco gottoso. Uno studio retrospettivo su 9249 pazienti ultrasessantacinquenni che iniziavano una terapia antipertensiva ha mostrato che coloro che utilizzavano un diuretico tiazidico a dosaggio maggiore di 25 mg al giorno presentavano un rischio significativamente aumentato di intraprendere un trattamento anti gottoso. Ne deriva la raccomandazione di utilizzare i diuretici tiazidici, la cui efficacia in termini di beneficio clinico nella popolazione anziana rimane indiscussa, iniziando da bassi dosaggi e tenendo presente il suo possibile effetto sull'uricemia.

Un ulteriore esempio di cascata prescrittiva è stato recentemente evidenziato da Gill che ha mostrato come in anziani affetti da demenza l'uso di inibitori delle colinesterasi determinava un rischio aumentato di ricevere un farmaco anticolinergico per l'incontinenza urinaria.

L'unico modo per evitare la cascata prescrittiva è conoscerla. Se si vuole prevenirla occorre domandarsi ogni volta che compare un nuovo sintomo se questo in realtà non possa esser dovuto ai farmaci già assunti in terapia. La terapia farmacologica del paziente anziano va periodicamente rivalutata, cercando di eliminare i farmaci non strettamente necessari, riducendo al minimo il dosaggio in caso di eventi avversi laddove la terapia non può essere interrotta, utilizzando trattamenti non farmacologici dove possibile, considerando farmaci alternativi con un miglior profilo di sicurezza.

2.5 Terapie preventive e terapie sintomatiche

L'efficacia del trattamento farmacologico è strettamente legata alle caratteristiche del paziente ed in particolare dalla sua attesa di vita. Anche il farmaco più efficace nella prevenzione di eventi negativi (per esempio infarto o ictus) è scarsamente efficace in pazienti con attesa di vita limitata. Per questa ragione valutare l'attesa di vita di un paziente è fondamentale per scegliere il miglior approccio terapeutico. Nei pazienti con attesa di vita limitata è preferibile intraprendere terapie per il controllo dei sintomi (dolore, dispnea, etc.) piuttosto che intraprendere terapia preventive che probabilmente saranno inutili in quanto il paziente non vivrà sufficientemente a lungo per vederne i benefici. Ad esempio Holmes ha prodotto una lista di criteri per identificare farmaci inulti in pazienti con attesa di vita limitata per la presenza di demenza in fase avanzata

Lista di Holmes per identificare i farmaci non appropriati nella demenza avanzata

Raramente appropriate
Antispastici
Digitale
Warfarin
Eparina ed eparina a basso peso molecolare
Alfa bloccanti
Bifosfonati
Antiarritmici
Tamsulosina
Clonidina
Mineralcorticoidi
Mai appropriate
Ipoglicemizzanti
Antiaggreganti (esclusa ASA)
Inibitori dell'acetilcolinesterasi
Memantina
Chemioterapia
Antagonisti recettoriali dei leucotrieni

Questo esempio sottolinea una volta di più che l'appropriatezza della terapia farmacologica si valuta caso per caso e non esistono delle regole assolute nell'anziano.

2.6 Problematiche particolari

2.6.1 Anticolinergici

Molti farmaci comunemente prescritti agli anziani esprimono delle proprietà anticolinergiche, proprietà, talvolta appositamente ricercate dal medico prescrittore, come nel caso dell'ossibutinina nel

trattamento dell'incontinenza urinaria o dei derivati della scopolamina come antispastici. Tuttavia, nella gran parte dei casi si tratta di un effetto farmacologico non desiderato, in grado di alterare il delicato equilibrio neurotrasmettitoriale dell'anziano fragile. L'utilizzo di farmaci anticolinergici è stato infatti associato ad un aumento della morbilità e della mortalità negli anziani e, l'istituzionalizzazione così come l'ospedalizzazione sono stati associate ad un aumento della prescrizione di tali sostanze. Furosemide, digossina, isosorbide dinitrato, paroxetina e ipratropio bromuro, sono soltanto alcuni dei farmaci più frequentemente utilizzati nel trattamento di malattie croniche, in grado al contempo di esercitare delle proprietà anticolinergiche. Tipicamente si distinguono effetti periferici ed effetti centrali degli anticolinergici. Tra i primi si annoverano alcuni comuni disturbi gastrointestinali (ad es. secchezza delle fauci, nausea, vomito e stipsi). Altrettanto comuni sono i disturbi oftalmologici (ad es. diplopia e aumento della pressione intraoculare). Tra gli effetti indesiderati centrali vi sono sensazione di testa vuota, cefalea, debolezza, irritabilità, letargia, disturbi del linguaggio e sincope. Spesso tali effetti collaterali coesistono ed esercitano in varia misura un impatto clinico talvolta sfumato, altre volte molto più evidente, che altera la qualità della vita ed espone l'individuo ad un rischio aumentato di eventi avversi e che prende il nome di *"burden anticolinergico"*.

Di particolare interessante risulta essere l'associazione, emergente dalla recente letteratura, tra utilizzo di anticolinergici e demenza. Numerose evidenze riportano infatti una maggiore incidenza di deterioramento cognitivo e demenza in soggetti che presentano un elevato burden anticolinergico. Il progressivo invecchiamento del sistema nervoso centrale caratterizzato da un deterioramento, tra le altre, delle sinapsi colinergiche, rappresenta il substrato che rende l'anziano suscettibile all'effetto negativo degli anticolinergici. Si aggiunga il fatto che la deplezione colinergica è alla base della fisiopatologia di alcune malattie neurodegenerative, quali ad esempio la demenza di Alzheimer. Per tali motivi, la prescrizione di farmaci anticolinergici andrebbe attentamente valutata in anziani affetti da deterioramento cognitivo. A riprova di ciò, un elevato burden anticolinergico è stato dimostrato in grado di annullare gli effetti dei farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi, impiegati proprio nel trattamento della demenza di Alzheimer.

Anche gli effetti collaterali periferici esercitati dai farmaci anticolinergici sono stati associati ad un aumentato rischio di eventi avversi e ad una ridotta qualità della vita. Tra questi è stato documentato un aumentato rischio di cadute. Diplopia, debolezza e sensazione di testa vuota, sono infatti disturbi frequentemente riferiti da chi utilizza farmaci anticolinergici. Questi stessi effetti collaterali sono in grado di perturbare l'equilibrio e la deambulazione di un anziano, per altro già fragile, aumentandone così il rischio di caduta.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati alcuni strumenti in grado di quantificare l'effetto anticolinergico cumulativo dei farmaci assunti. Tra questi i più comunemente usati sono l'Anticholinergic Drug Scale (ADS), l'Anticholinergic Burden Scale (ACS), l'Anticholinergic Risk Scale (ARS) e il Drug Burden Index (DBI). Alcune di queste scale, ampiamente utilizzate nella ricerca, valutano l'impatto prettamente cognitivo dei farmaci anticolinergici, altre considerano anche gli effetti periferici. Gli esperti oggi incoraggiano la loro implementazione nella pratica clinica. La prescrizione farmacologica andrebbe rivista dal medico alla luce della valutazione del burden anticolinergico, spingendolo a sostituire, ogni qual volta sia possibile, un farmaco ad elevato effetto anticolinergico con una sostanza dotata di simile efficacia ma scevra da tali effetti collaterali, se non addirittura a sospenderlo.

2.6.2 Anticoagulanti

A causa dell'elevata prevalenza di fibrillazione atriale e incidenza di embolia polmonare, gli anziani sono tra i maggiori consumatori di farmaci anticoagulanti. Il loro utilizzo, a dispetto di una riduzione del rischio trombo-embolico, risulta essere gravato da un aumentato rischio di sanguinamento e di interazioni farmacologiche. I dicumarolici (warfarin etc.) sono stati per decenni i farmaci di scelta nella terapia anticoagulante orale (TAO) cronica e, ad oggi, rappresentano una delle principali cause di ospedalizzazione

e morte per reazioni avverse da farmaco. Lo stretto range terapeutico (INR 2-3 nella fibrillazione atriale, 2.5-3.5 nelle protesi valvolari cardiache), la straordinaria variabilità farmacocinetica inter-individuale e l'elevato numero di potenziali interazioni farmaco-farmaco e farmaco-alimenti, rendono l'utilizzo dei dicumarolici estremamente critico. L'esistenza di un così stretto range terapeutico richiede difatti massima collaborazione da parte del paziente e del caregiver, sia per garantirne la regolare assunzione, sia per eseguire i periodici dosaggi dell'INR sui quali basare l'adeguamento posologico.

L'elevata prevalenza di deterioramento cognitivo, regimi di politerapia e condizioni sociali svantaggiose, pongono l'anziano ad elevato rischio di sovra o sotto-dosaggio da dicumarolici, annullandone l'effetto richiesto o aumentando drammaticamente il rischio di sanguinamento. I farmaci dicumarolici possiedono un metabolismo prettamente epatico, condividendo la via metabolica (CYP2C9 e CYP3A4) con numerosi altri farmaci. Infatti, l'attività dei dicumarolici, può essere nettamente potenziata, o talvolta inibita, in corso di contemporanea somministrazione di agenti antifettivi, cardiovascolari, neurotropi etc. Critica risulta essere la decisione di intraprendere *de novo* un trattamento anticoagulante, specie nel grande anziano. Sostanziale risulta essere in questa fase la valutazione del bilancio tra rischio embolico e rischio emorragico. A tale scopo sono state elaborate diverse scale di stratificazione del rischio (CHA₂DS₂-VASc per il rischio trombotico, HAS-BLED per quello emorragico), che sono risultate utili nel guidare la decisione del medico nel caso di soggetti adulti. Questi stessi strumenti, tuttavia, soddisfano meno la multidimensionalità della complessità del paziente anziano, il quale, semplicemente per l'età posseduta, presenta un rischio aumentato sia di trombo-embolismo che di sanguinamento e per il quale, come evidente da quanto discusso prima, presenta ben altre criticità (stato cognitivo, condizioni sociali etc.) non catturate dalla mera valutazione del grado di comorbidità. La sensibilizzazione del paziente anziano e del suo caregiver alla complessità della TAO è un elemento fondamentale della prescrizione medica. La valutazione dello stato cognitivo, del rischio di caduta e di interazioni farmacologiche risultano essere tappe mandatorie allorché si sia incerti sull'intraprendere o meno una terapia anticoagulante cronica. Tenendo presente che le condizioni cliniche, lo stato funzionale e cognitivo e l'aspettativa di vita sono elementi estremamente dinamici nel paziente anziano, ergo suscettibili di rapido cambiamento, le stesse valutazioni che hanno portato ad intraprendere una TAO devono essere fatte in itinere e, laddove i rischi di un sanguinamento dovessero superare i benefici della terapia, sarebbe buona norma sospendere il trattamento.

Negli ultimi anni sono entrati a far parte del prontuario farmaceutico dei nuovi anticoagulanti orali (NAO), il cui meccanismo di azione si basa sull'inibizione diretta della trombina (dabigatran) e del fattore X attivato (apixaban, rivaroxaban). Tali molecole non necessitano di periodici dosaggi plasmatici dell'INR e sono gravati da un minore rischio di interazione farmacologica. Tuttavia ad oggi non sono disponibili sufficienti evidenze circa il loro utilizzo in popolazioni di anziani e il loro utilizzo non è autorizzato nei soggetti con valvola meccanica cardiaca.

2.6.3 Farmaci psicotropi

Tra i farmaci più utilizzati in ambito geriatrico vi sono i farmaci psicotropi, impiegati per la loro azione sedativa, antipsicotica ed antidepressiva. Tali farmaci, nonostante le grandi potenzialità terapeutiche elencate, non sono tuttavia scevri da effetti indesiderati di tipo psichico (ad es. l'agitazione paradossa dei farmaci neurolettici) o sistemico, come effetti cardiovascolari (ipotensione, bradicardia, morte improvvisa etc.), effetti anticolinergici (stipsi, ritenzione urinaria, secchezza delle fauci), rallentamento psichico ed effetti extrapiramidali, depressione dell'emopoiesi (piastrinopenia o agranulocitosi), sindrome neurolettica maligna.

Come spesso accade, l'istituzionalizzazione e l'ospedalizzazione costituiscono fattori associati ad un'aumentata prescrizione di farmaci antipsicotici. I neurolettici tipici, o di prima generazione (aloperidolo, promazina, clorpromazina, levosulpiride,) sono particolarmente efficaci nel trattamento dei sintomi positivi

(delirio, allucinazioni e disturbi comportamentali), ma gli effetti collaterali da essi indotti sono relativamente frequenti: tra essi effetti anticolinergici, incremento ponderale, turbe del ritmo cardiaco, ipotensione ortostatica e parkinsonismo. L'impatto di tali effetti indesiderati sui soggetti anziani fragili ha condotto all'utilizzo preferenziale dei neurolettici atipici o di seconda generazione (quetiapina, olanzapina, clozapina e risperidone), la cui somministrazione, a parità di efficacia, è gravata da una minore incidenza di eventi avversi. I farmaci di questa categoria possono indurre eccessivo rallentamento psichico, sedazione, ma anche agitazione e iperattività, manifestazioni del cosiddetto "effetto paradossale".

Ulteriore rischio legato all'assunzione di farmaci antipsicotici è rappresentato dall'incremento del rischio tromboembolico: in letteratura sono sempre più numerose le evidenze riguardanti la maggiore incidenza di ictus cerebri e di embolia polmonare, soprattutto in corso di trattamento con clozapina e con antipsicotici di prima generazione, con un significativo aumento del rischio in caso di trattamento cronico (più di tre mesi). Da segnalare, inoltre, i potenziali effetti indesiderati di tipo metabolico, quali l'alterazione del metabolismo glucidico e lipidico ed il rischio di sviluppo di diabete mellito di II tipo, in corso di terapia con farmaci antipsicotici. È noto, infine, che l'assunzione di neurolettici atipici, soprattutto quetiapina, possa essere responsabile, soprattutto nelle terapie di breve durata, di un incremento della durata della fase di ripolarizzazione ventricolare (con allungamento del QT al tracciato elettrocardiografico), cui si associa un incremento del rischio di presentazione di aritmie ventricolari (come la torsione di punta), possibili cause di morte improvvisa.

Le benzodiazepine presentano un effetto ipnoinducendo oltre che ansiolitico ed anticonvulsivante e risultano particolarmente utili nel trattamento dell'insonnia o dei disturbi d'ansia del paziente geriatrico, risultano pertanto altamente prescritte in questa popolazione, nonostante l'ormai noto scarso profilo di sicurezza. Le benzodiazepine possono determinare astenia, sonnolenza eccessiva al risveglio (hang-over), ottundimento, compromissione delle capacità attentive e confusione, che pongono tali farmaci tra i principali imputati delle cadute ricorrenti dell'anziano, potenzialmente pericolose soprattutto in considerazione delle comorbidità (deterioramento cognitivo, problematiche osteoarticolari) e della polifarmacoterapia (esempio emblematico è dato dal rischio potenziale legato ai traumi da caduta in corso di terapia anticoagulante o antiaggregante).

Qualora la prescrizione di benzodiazepine dovesse risultare strettamente necessario, è preferibile scegliere un farmaco a breve emivita (triazolam, oxazepam etc.), piuttosto che a lunga emivita (clonazepam, diazepam e delorazepam etc.), considerato il rischio di accumulo esistente per queste ultime a causa della minore efficienza nella metabolizzazione del farmaco. In condizioni di accumulo, infatti, soprattutto laddove vengano utilizzati composti a lunga emivita, è maggiore il rischio di presentazione degli effetti collaterali di cui prima, oltre che del presentarsi di un "eccitamento paradossale", che può provocare un incremento del livello di ansia, irritabilità, insonnia ed allucinazioni nella prima fase del sonno.

L'elevata prevalenza di sintomi depressivi tra gli anziani fragili giustifica l'ampio utilizzo di farmaci antidepressivi. Tra essi annoveriamo gli antidepressivi triciclici (imipramina e amitriptilina), che per il peculiare meccanismo d'azione (blocco dei recettori noradrenergici e serotoninergici) sono associati a rilevanti effetti collaterali, tra i quali sedazione e confusione, effetti simpaticomimetici (tachicardia, agitazione e insonnia), ipotensione ortostatica e turbe del ritmo (particolarmente pericolose quanto utilizzati in associazione ad altre sostanze con effetto proaritmico), effetti atropino-simili, tremore e parestesie, incremento ponderale.

Rispetto agli antidepressivi triciclici, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (venlafaxina e duloxetina, che trovano anche applicazione nel trattamento del dolore cronico) e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (quali citalopram ed escitalopram), presentano un migliore profilo di sicurezza e tollerabilità.

Negli ultimi anni, sono emerse evidenze riguardanti la maggiore incidenza di ictus cerebri associato all'utilizzo degli SSRI e alla maggiore incidenza di sanguinamenti, soprattutto in sede gastrointestinale, dovuto all'azione anti-piastrinica esercitata dai farmaci appartenenti a questa classe. Ulteriore effetto avverso piuttosto frequente in corso di trattamento prolungato con farmaci antidepressivi, soprattutto SSRI e SNRI, è costituito dallo sviluppo di iponatremia, talvolta nel contesto di una sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH); l'iponatremia può clinicamente manifestarsi con letargia, che può essere interpretata come un peggioramento della sintomatologia depressiva, conducendo paradossalmente ad un

incremento della posologia del farmaco. In un contesto geriatrico assume, infine, particolare rilevanza l'incremento del rischio di fratture osteoporotiche associato al trattamento con SSRI ed alla loro azione sul metabolismo osseo. Al fine di ridurre la morbilità legata agli antidepressivi, è consigliabile valutare attentamente il singolo caso, limitando la prescrizione del farmaco all'episodio depressivo e utilizzando il minimo dosaggio efficace.

Un'ulteriore classe di farmaci psicotropi ampiamente prescritti nella popolazione geriatrica, a motivo dell'elevata prevalenza di deterioramento cognitivo, è costituito dagli inibitori dell'acetilcolinesterasi. Nella corrente pratica clinica, il trattamento dei pazienti affetti da demenza prevede l'utilizzo della memantina, un antagonista dei recettori NMDA, oltre che di anticolinesterasici di seconda generazione (donepezil, rivastigmina e galantamina). Mentre la memantina può determinare insonnia, vertigini e allucinazioni e rende necessario un monitoraggio della funzionalità renale durante il trattamento, gli inibitori della colinesterasi sono gravati da effetti collaterali potenzialmente più importanti. Nonostante, infatti, gli effetti indesiderati di più frequente riscontro tra i pazienti trattati con questi farmaci siano quelli gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea), gli eventi avversi più temibili sono quelli cardiovascolari, riconducibili all'effetto vagotonico che essi esercitano: gli appartenenti a questa categoria farmacologica possono, infatti, indurre bradiaritmia, sindrome vaso-vagale, sindrome del seno carotideo, blocchi di conduzione ventricolare (anche completi), ipotensione ortostatica, oltre che episodi sincopali associati a queste turbe cardiovascolari. In considerazione di ciò, particolare attenzione è dovuta alle possibili azioni sinergiche risultanti dalla concomitante assunzione da parte del paziente anziano di altri farmaci ad azione bradicardizzante (beta-bloccanti o digitale), oltre che alle sottostanti comorbidità, soprattutto cardiovascolari. Il rischio di tali effetti indesiderati rende necessaria l'esecuzione di un monitoraggio mensile (nel primo periodo di trattamento e successivamente semestrale) della frequenza cardiaca, al fine di evidenziare eventuali bradiaritmie che conducano alla sospensione della terapia.

In considerazione dei descritti effetti collaterali legati alla somministrazione dei farmaci psicotropi, nell'ambito di un approccio geriatrico alle problematiche psichiche dell'anziano fragile, sarebbe auspicabile porre attenzione oltre che agli aspetti organici, anche quelli psicologici del disturbo e le dinamiche del contesto familiare e sociale in cui il soggetto si pone: in tale ottica potrebbe essere utile l'intervento dello specialista psicologo e l'applicazione delle tecniche di terapia comportamentale, laddove possibile prima di intraprendere un trattamento farmacologico o a coadiuvare quest'ultimo.

2.6.4 Antidolorifici

Il dolore cronico e la sua gestione, costituisce spesso una sfida per il geriatra, considerati i possibili effetti collaterali associati alle varie classi di farmaci analgesici, le comorbidità esistenti e le interazioni in un contesto di polifarmacoterapia. Nell'elaborazione di un programma di trattamento del dolore cronico nell'anziano, le principali problematiche includono le modificazioni fisiologiche dovute all'invecchiamento, comportanti alterazioni dell'assorbimento e dell'escrezione renale dei farmaci antidolorifici, la coesistenza di patologie cardiovascolari, renali o epatiche, oltre al deterioramento cognitivo.

Le correnti linee-guida riguardanti la gestione del dolore in ambito geriatrico raccomandano il paracetamolo come farmaco di prima scelta; nonostante il suo ampio utilizzo, tuttavia, tale farmaco non è scevro da effetti collaterali: esso presenta, infatti, una rilevante epatotossicità e deve essere prescritto con cautela, soprattutto nel caso di soggetti con compromissione della funzione epatica.

In seconda battuta, nel trattamento antalgico, andrebbero presi in considerazione gli antinfiammatori non steroidei (FANS). Gli appartenenti a questa categoria farmacologica possono determinare reazioni avverse acute quali: reazioni allergiche, insufficienza renale acuta o problemi dell'emostasi e coagulazione. Nel corso di trattamenti prolungati, invece, gli effetti indesiderati più frequenti riconducibili all'assunzione dei FANS sono rappresentati da nausea, vertigini e gastrite, ma possono anche aversi eventi più temibili, quali ulcere e sanguinamenti gastrointestinali, particolarmente in pazienti suscettibili. I FANS possono, inoltre, determinare un peggioramento della funzione renale, soprattutto in soggetti affetti da insufficienza renale cronica, e comportare scompenso emodinamico: inducendo un

blocco del sistema renina-angiotensina ed inibendo il rilascio di prostaglandine ad azione vasodilatatrice, infatti, tali farmaci possono indurre una ritenzione di sodio e liquidi, con incremento della pressione arteriosa e compromettere, quindi, il delicato bilancio emodinamico nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Da sottolineare, infine, l'importanza delle numerose potenziali interazioni farmacologiche: ad esempio, in corso di terapia anticoagulante, l'azione degli antinfiammatori sulla funzione piastrinica comporta un incremento del rischio di sanguinamento, come del resto la concomitante somministrazione di farmaci antidepressivi SSRI, anch'essi agenti sul comparto emostatico-coagulativo. Un'ulteriore temibile interazione è data dalla concomitante assunzione di FANS ed altri farmaci che competano per il legame con l'albumina, quali warfarin ed anticonvulsivanti, comportando un incremento del rischio di tossicità ad essi dovuta.

Per i motivi elencati, è consigliabile utilizzare combinazioni di farmaci analgesici a basse dosi, rispetto ad un unico farmaco ad alte dosi: il primo approccio, infatti, sembra essere correlato ad una minore incidenza di eventi avversi. A tale proposito, l'algoritmo per il trattamento del dolore cronico dell'anziano suggerisce, qualora non venga raggiunto un controllo ottimale della sintomatologia algica con la somministrazione dei FANS, l'associazione di farmaci antinfiammatori ed antidepressivi SNRI: questi ultimi, venlafaxina e duloxetina, come anche gli antiepilettici, pregabalin e gabapentin, possono costituire addirittura farmaci di prima linea nel trattamento specifico del dolore neuropatico.

L'ultima opzione terapeutica di tipo farmacologico nel management del dolore cronico dell'anziano è rappresentata dalla categoria dei farmaci oppioidi, che costituiscono un gruppo di farmaci da utilizzare con particolare accortezza nei pazienti geriatrici, specialmente in quelli affetti da deterioramento cognitivo: oltre a rendersi frequentemente responsabili di nausea, vomito e stipsi, infatti, tali farmaci possono determinare confusione e delirio in soggetti affetti da deterioramento cognitivo, comportando un incremento del rischio di cadute e fratture, particolarmente nei casi in cui manchi la figura del caregiver a rendere la somministrazione del farmaco sicura. Negli ultimi anni, proprio per questa ragione, sono stati creati degli strumenti di screening, quali il SOAPP (Screeener and Opioid Assessment for People with Pain), volti ad accertare il rischio legato a possibili errori nell'assunzione di farmaci oppioidi, associati a maggiore probabilità di effetti indesiderati anche gravi.

Altro accorgimento suggerito dagli esperti è quello di eseguire una "titolazione", cioè un processo di graduale aggiustamento del dosaggio di un farmaco somministrato per la prima volta, finalizzato a raggiungere l'effetto terapeutico desiderato, contenendo gli effetti avversi.

Da sottolineare, infine, il crescente interesse clinico e scientifico nei confronti delle metodiche di trattamento non farmacologico del dolore cronico, come le terapie cognitivo-comportamentali o l'esercizio fisico che possono aiutare a rendere più gestibile il dolore, permettendo talvolta di ridurre il carico farmacologico.

2.6.5 Farmaci ipoglicemizzanti orali e insuline

Il diabete mellito di II tipo costituisce una delle patologie più frequenti dell'età geriatrica; il management dell'iperglicemia nei pazienti anziani fragili può presentare delle rilevanti problematiche per il rischio di ipoglicemia e lo stretto controllo glicemico non ha mostrato particolari vantaggi rispetto ad un meno rigoroso mantenimento dei valori glicemici al di sotto dei cut-off consigliati nel giovane e nell'adulto. Alcuni fattori contribuiscono ad incrementare il rischio di ipoglicemia in corso di terapia antidiabetica nella popolazione anziana: tra questi, le modificazioni dell'assorbimento e dell'eliminazione dei farmaci antidiabetici legate all'invecchiamento, l'elevata prevalenza di comorbidità e di polifarmacoterapia, la presenza di deterioramento cognitivo.

L'ipoglicemia rappresenta un temibile evento indesiderato in corso di terapia antidiabetica: soprattutto, rispetto agli episodi di ipoglicemia sintomatici, le ipoglicemie silenti, talvolta severe, risultano particolarmente pericolose per i pazienti anziani. Gli eventi ipoglicemici si associano ad un ampio range di conseguenze cliniche negative: in concomitanza di eventi ipoglicemici il paziente anziano fragile può incorrere in cadute con esiti traumatici, ma in soggetti predisposti l'ipoglicemia incrementa il rischio di aritmie ventricolari maligne, comportando, ad esempio, un allungamento della fase di ripolarizzazione (e dell'intervallo QT). Nonostante il diffuso utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti orali e dell'insulinoterapia, la prescrizione di tali farmaci richiede una particolare attenzione soprattutto in pazienti con compromissione epatica, renale e patologie cardiovascolari.

La metformina costituisce spesso il farmaco di prima scelta nell'intraprendere un trattamento antidiabetico, particolarmente laddove il paziente sia in sovrappeso; oltre alla possibilità di effetti collaterali di tipo gastro-intestinale (diarrea e flatulenza), tale farmaco predispone allo sviluppo di acidosi lattica e risulta controindicato in soggetti con insufficienza epatica e renale, oltre che in condizioni di stress organico (quali sepsi o recente IMA) predisponenti all'acidosi.

I farmaci segretagoghi e soprattutto le sulfaniluree a lunga durata d'azione si associano ad incremento ponderale oltre che ad un maggiore rischio di ipoglicemia: sono, pertanto, da evitare nella fascia di età geriatrica.

Per quanto riguarda la gestione dell'insulinoterapia in età geriatrica, gli analoghi insulinici rapidi, per le loro caratteristiche farmacocinetiche (picco di concentrazione rapido e buona durata d'azione) oltre che le possibilità di aggiustamento della dose in base ai valori glicemici riscontrati, hanno sicuramente semplificato la gestione del profilo glicemico del paziente anziano diabetico. L'aggiunta di un'insulina basale ha inoltre migliorato il compenso metabolico, senza determinare un incremento del rischio di ipoglicemia.

Particolare attenzione, infine, va riservata alla valutazione cognitiva del paziente, in quanto, in caso di compromissione cognitiva sono maggiori i rischi derivanti dagli episodi ipoglicemici terapia-relati, a causa della difficoltà per il paziente di riconoscere i sintomi e gestire l'evento ipoglicemico.

Referenze

1. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997 Oct 25;315(7115):1096-9.
2. Ray WA, Griffin MR, Avorn J. Evaluating drugs after their approval for clinical use. *N Engl J Med*. 1993 Dec 30;329(27):2029-32.
3. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA* 1994;272:781-6
4. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, Streiner DL, Bronskill SE, Kopp A, Shulman KI, Lee PE, Rochon PA. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med*. 2005 Apr 11;165(7):808-13.
5. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005 Aug 10;294(6):716-24.
6. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, Alderson P, Thompson A, Payne K, Guthrie B. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015 Mar 11;350:h949. doi: 10.1136/bmj.h949.
7. Marengoni A, Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ*. 2015 Mar 11;350:h1059.
8. Colloca G, Bernabei R, Topinkova E, Onder G. Inappropriate drug use in advanced dementia. *JAMA Intern Med*. 2015 Feb;175(2):315.

-
9. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, Folino-Gallo P, Lapi F, Marchionni N, Pani L, Pecorelli S, Sancarlo D, Scuteri A, Trifirò G, Vitale C, Zuccaro SM, Bernabei R, Fini M; 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.
 10. Onder G, van der Cammen TJ, Petrovic M, Somers A, Rajkumar C. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age Ageing*. 2013 May;42(3):284-91.