

La gestione del rischio iatrogeno nell'anziano

■ **Pietro Gareri^{1,2}, Norma Maria Marigliano¹, Salvatore De Fazio¹, Giovambattista De Sarro¹**

¹ *Cattedra di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Magna Græcia di Catanzaro, Farmacologia Clinica e Farmacovigilanza, Policlinico Mater Domini*

² *Unità Operativa Tutela Salute Anziani, ASP Catanzaro*

ABSTRACT

Iatrogenic risk in the elderly is the consequence of an incorrect use of drugs. It may be caused by comorbidities, polypharmacy and pharmacokinetic and pharmacodynamic changes. Factors influencing the effect of a drug are closely linked to genetic polymorphism of hepatic enzymes, drug-drug, drug-disease and drug-food interactions, smoke and alcohol. In this article we will try to focus on the possible factors influencing iatrogenic damage; we will also describe some case reports on adverse drug events in the elderly. Finally, we analyze if there are guidelines driving doctors in the appropriate prescription of drugs for a better management of iatrogenic risk. According to the last evidences, a rationale approach to pharmacological management of elderly people consists in individualizing and simplifying treatment, choosing the most appropriate drug, starting from low dosage and gradually increasing it. The best outcome is to obtain the greatest effect by the lowest possible dosage. Reducing the number of drugs, in order to have a better compliance, and considering possible and sometimes dangerous interactions is another reasonable outcome. At the moment there are no guidelines for facing comorbidities; Beers criteria, which define the use of potentially inappropriate drugs in the elderly, together with a multidisciplinary cooperation among doctors, pharmacists and nurses, may be useful tools for a good management of iatrogenic risk in elderly people.

Keywords: elderly, management, iatrogenic risk, drugs, polypharmacy, comorbidities

Iatrogenic risk management in the elderly

Pratica Medica & Aspetti Legali 2010; 4(1): 9-19

■ INTRODUZIONE

I progressi della scienza medica, i miglioramenti della situazione igienica, alimentare e lavorativa hanno prolungato la vita e spostato in avanti l'età della decadenza fisica e della vecchiaia; ciò ha anche portato, però, a un aumento delle patologie cronico-degenerative, del numero dei disabili e della prescrizione di farmaci. Molto spesso si registra la tendenza a un uso eccessivo e indiscriminato di farmaci nella popolazione anziana, con conseguente frequente comparsa di eventi avversi (danno iatrogeno) [1,2]. Le descrizioni sul potenziale effetto avverso dei farmaci sono diffusamente

riportate sin dall'antichità: Ippocrate, nel "De locis in homine" scriveva che «lo stesso medicamento dovrebbe avere sempre la stessa azione, ma così non è poiché essa varia molto nei vari casi [...]». I farmaci evacuatori ora purgano molto, ora poco, ora giovano, ora nuocciono, secondo i vari individui in cui sono adoperati». Ovidio Tristia II, della Scuola medica salernitana, nel XIII secolo d.C. scriveva «Nihil prodest quod non ledere possit idem» (Nulla giova che non possa anche causare danno). Se usati in maniera appropriata, i farmaci possono:

- curare o prevenire malattie;
- ridurre il rischio di morte, di declino funzionale e di disabilità;

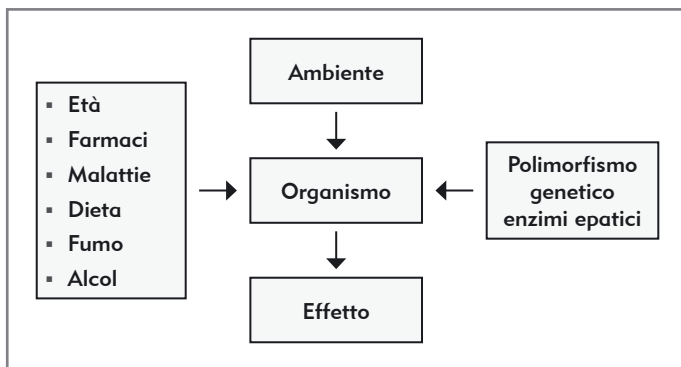


Figura 1. Fattori che influenzano l'effetto di un farmaco

- migliorare la qualità di vita e persino allungarla.

Tuttavia, se usati in maniera inappropriata, i farmaci possono causare un aumento della morbilità e della mortalità. Ottimizzare questo rapporto rischio-beneficio nei singoli pazienti è una pietra miliare della geriatria.

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, per reazione avversa da farmaci si intende «qualsiasi reazione nociva, non intenzionale, determinata da un farmaco alle dosi normalmente utilizzate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi e la terapia» [3]. Nei pazienti anziani l'incidenza delle reazioni avverse è nettamente superiore a quella osservata nei giovani adulti; esse sono più frequentemente dose-dipendenti (prevedibili) che idiosincrasiche (non prevedibili). Burgess e colleghi, esaminando le reazioni avverse nella popolazione anziana australiana ricoverata in ospedale tra il 1981 e il 2002, hanno dimostrato che il *trend* tende ad aumentare con l'età, specialmente nei grandi anziani [4]. Inoltre, il numero di eventi avversi da farmaci (ADR) cresce con il numero di farmaci impiegati, il numero di prescrittori e le farmacie utilizzate [5].

Negli Stati Uniti, il 13% della popolazione è costituito da individui ultrasessantacinquenni; di questi oltre il 40% utilizza 5 o più farmaci e il 12% assume più di 10 farmaci quotidianamente [6]. D'altra

parte, è ampiamente dimostrato che quasi il 70% delle persone anziane negli USA fa uso regolare di farmaci che non necessitano di prescrizione medica; sembra che le medicine siano per il 40% auto-prescritte e che circa il 55% dei farmaci venduti negli USA senza ricetta di cui fanno uso i soggetti anziani sia rappresentato da analgesici [6]. Poiché l'incidenza degli effetti collaterali dei farmaci aumenta con l'età e con il numero di medicine impiegate, gli anziani possono presentare reazioni sfavorevoli da 1,5 a 3 volte di più rispetto ai giovani e adulti di mezza età.

In questo articolo cercheremo di analizzare i fattori che favoriscono il danno iatrogeno; vedremo inoltre alcuni case report relativi a eventi avversi da farmaci nell'anziano. Infine, andremo a verificare se esistono criteri che possano guidare il medico nella prescrizione appropriata di farmaci al paziente anziano per una migliore gestione del rischio iatrogeno.

IL DANNO IATROGENO

Nel soggetto geriatrico il danno iatrogeno è favorito dalla presenza di patologie croniche concomitanti, dalla conseguente politerapia e dalle alterazioni età-dipendenti della farmacocinetica e della farmacodinamica nell'anziano. I fattori che influenzano l'effetto di un farmaco sono correlati al polimorfismo genetico degli enzimi epatici, alle interazioni tra i farmaci stessi, all'età, alle malattie concomitanti, alla dieta e ad alcune abitudini voluttuarie come fumo e alcol (Figura 1). La corretta individuazione di questi fattori è cruciale per un'adeguata gestione del rischio iatrogeno. Inoltre, il rischio di eventi avversi è maggiore qualora il paziente sia trattato con farmaci a ristretto indice terapeutico, laddove cioè la dose terapeutica è molto vicina alla dose tossica (Tabella I). Nella Figura 2 vengono riassunti i possibili fattori correlati al danno iatrogeno.

Farmaci con ristretto indice terapeutico	Farmaci con elevato indice terapeutico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aminoglicosidi ▪ Chinidina ▪ Digossina ▪ Fenitoina ▪ Lidocaina ▪ Procainamide ▪ Sali di litio ▪ Teofillina ▪ Vancomicina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beta-bloccanti ▪ Buspirone ▪ Clordiazepossido ▪ Diazepam ▪ Ibuprofene ▪ Lorazepam ▪ Oxazepam ▪ Tetraidrocannabinolo

Tabella I. Esempi di farmaci con ristretto ed elevato indice terapeutico

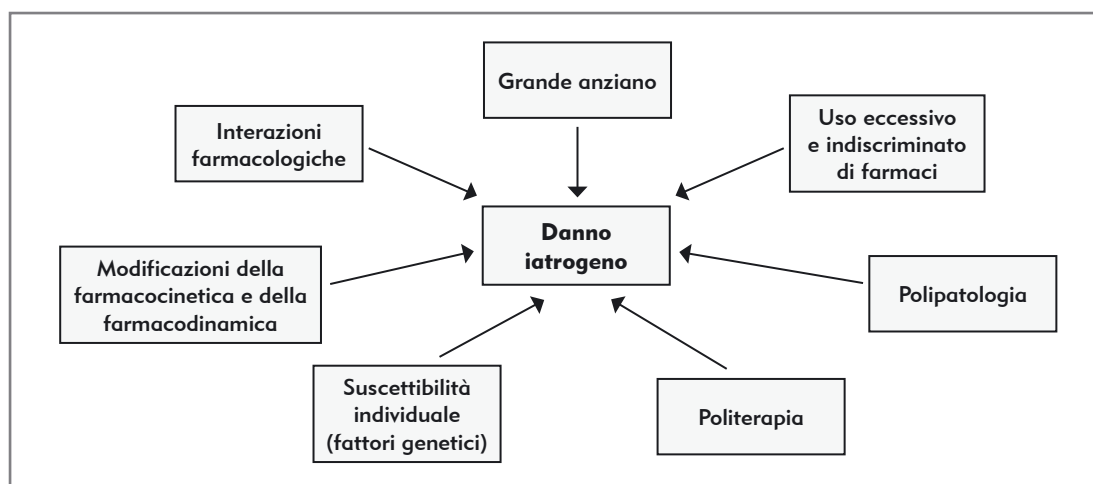


Figura 2. Fattori correlati al danno iatrogeno

MODIFICAZIONI DELLA FARMACOCINETICA E DELLA FARMACODINAMICA ETÀ-DIPENDENTI

Tra le modificazioni della farmacocinetica è importante tener conto nell'invecchiamento, della riduzione dell'assorbimento, dell'alterazione della distribuzione dei farmaci e della variazione del legame alle proteine plasmatiche [1,7-9].

L'assorbimento dei farmaci si riduce con l'età per l'aumento del pH gastrico dovuto a ridotta secrezione acida da riduzione delle cellule parietali, riduzione della motilità gastrointestinale e del flusso ematico splanchnico (riduzione della gittata cardiaca) [7,8].

La distribuzione di un farmaco nell'anziano è regolata dal flusso plasmatico tissutale, dall'acqua corporea totale e dalla massa adiposa, oltre che dal legame alle proteine plasmatiche e dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco stesso. Il volume di distribuzione è pertanto inferiore per i farmaci idrosolubili, poiché è ridotta l'acqua corporea totale, mentre è aumentato per i farmaci liposolubili (es. diazepam, lidocaina, amitriptilina), per l'aumento della massa adiposa [7]. I farmaci liposolubili, pertanto, possono accumularsi nel tessuto adiposo, cosicché la loro emivita plasmatica e la loro azione aumentano, causando l'incremento del rischio di eventi avversi iatrogeni [10]. Inoltre, l'invecchiamento determina una ridotta sintesi dell'albumina plasmatica, ancora di più nei soggetti affetti da insufficienza epatica e/o renale. Pertanto, questo fatto può causare l'accumulo di alcuni farmaci che competono nel legame farmaco-proteico [11]. Ad esempio l'albumina lega prevalentemente farmaci acidi, quali warfarin e fenitoina. L' α_1 -glicoproteina acida, che invece è aumentata nell'anziano, lega in prevalenza farmaci basici, come propranololo, lidocaina e antidepressivi triciclici.

Per quanto concerne il metabolismo dei farmaci, le reazioni di ossidazione o di fase I si riducono, mentre le reazioni di glucuronconiugazione o di fase II non subiscono alcuna modificazione con l'invecchiamento [1,12,13]. L'escrezione renale si riduce con l'età per diminuzione della filtrazione glomerulare e della funzione tubulare renale; la sua rilevanza clinica dipende dall'entità con cui l'eliminazione renale contribuisce all'eliminazione totale sistemica e dall'indice terapeutico dei singoli farmaci. Con l'età la massa renale diminuisce approssimativamente del 25-30%; dopo i 40 anni, il flusso sanguigno renale diminuisce dell'1% per anno e il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) si riduce tra 0,75 e 1,05 ml/min per anno [14].

Inoltre, alcune patologie, di frequente riscontro nel paziente anziano, possono condizionare in maniera significativa la cinetica dei farmaci (Tabella II).

Per quel che riguarda le alterazioni farmacodinamiche presenti con l'invecchiamento, nell'anziano diversi farmaci possono avere effetti differenti rispetto al giovane, soprattutto per le alterazioni del numero e dell'affinità dei recettori e per i deficit dei meccanismi omeostatici, cioè quei meccanismi compensatori ormonali, biochimici e nervosi che limitano gli effetti di un farmaco [1,10]. Così, ad esempio, esistono modificazioni con

- Anemia
- Cirrosi epatica
- Disfunzioni renali
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Febbre
- Sepsi
- Shock
- Ustioni (di un certo grado)

Tabella II. Condizioni mediche che possono interferire con la cinetica dei farmaci

Enzima	Substrati	Inibitori	Induttori
CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ansiolitici non benzodiazepine: buspirone ▪ Antidepressivi: clomipramina, citalopram, mirtazapina, venlafaxina ▪ Antiepilettici: carbamazepina, felbamato, tiagabina ▪ Antipsicotici: aloperidolo, clozapina, quetiapina, risperidone, serindolo, ziprasidone ▪ Benzodiazepine: bromazepam, diazepam ▪ Calcio-antagonisti: diltiazem, nifedipina, verapamil ▪ Altri: amiodarone, astemizolo, ciclosporina, chinidina, claritromicina, eritromicina, tamoxifene, terfenadina 	Eritromicina, felbamato*, fluconazolo, fluvoxamina, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, succo di pompelmo	Barbiturici, carbamazepina, fenitoina, ivermectina, oxcarbazepina*, rifampicina, topiramato*
CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiaritmici: encainide, flecainide, propafenone ▪ Antidepressivi: amitriptilina, citalopram, clomipramina, desipramina, fluvoxamina, imipramina, mianserina, mirtazapina, venlafaxina ▪ Antipsicotici: aloperidolo, clozapina, flufenazina, olanzapina, perfenazina, risperidone, tioridazina, zuclopentixolo ▪ Beta-bloccanti: alprenololo, bufuralolo, metoprololo, pindololo, propranololo, timololo ▪ Oppioidi: codeina, dextrometorfano, tramadolo ▪ Altri: debrisoquina, fenformina, sparteina 	Chinidina, fluoxetina, paroxetina, perfenazina, propafenone, tioridazina	Non conosciuti

Tabella III. Substrati, inibitori e induttori del CYP2D6 e del CYP3A4 coinvolti nel metabolismo dei farmaci

* induttori enzimatici deboli

l'età senile del numero e dell'affinità dei recettori β -adrenergici, tali da determinare una ridotta risposta cronotropa e inotropica negativa al propranololo e minore sensibilità ai β -stimolanti (causata dalla ridotta sintesi del secondo messaggero adenosin-monofosfato-ciclico, AMPc). Altro esempio è l'ipotensione posturale conseguente all'assunzione di antipertensivi, triciclici, fenotiazine e L-DOPA, per la progressiva diminuzione della funzione autonoma e della risposta barocettoriale [1]. Inoltre, nell'anziano si verifica una maggiore inibizione dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti a una concentrazione plasmatica di anticoagulante pari a quella del giovane e una maggiore suscettibilità a benzodiazepine, antinfiammatori non steroidei e neurolettici [1,11].

LE INTERAZIONI TRA FARMACI

Le interazioni possono avvenire a vari livelli: possono essere di tipo farmacocinetico e farmacodinamico, qualora si tratti di interazioni farmaco-farmaco, oppure possono avvenire tra farmaco e malattia o tra farmaco e alimento.

A livello dell'assorbimento, ad esempio, si sa che il ferro per os, o i sali di magnesio possono ostacolare l'assorbimento dei chinoloni. Un marcato rischio di eventi avversi iatrogeni può derivare da interferenze a carico del legame farmaco-proteico; la sopradescritta riduzione dell'albumina pla-

smatica può causare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina e di warfarin, conducendo rispettivamente a un'aumentata tossicità e a un maggiore rischio di sanguinamento [15]. Alcuni farmaci, per esempio i FANS, spiazzano le sulfaniluree dal legame alle proteine plasmatiche; l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di queste ultime può determinare un incremento del rischio di ipoglicemia.

Numerose interazioni possono derivare dal **metabolismo** dei farmaci, che avviene a livello del citocromo P450. Esso comprende una serie di sottotipi, CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, la cui attività è regolata da fattori genetici, fisiologici (età, sesso), patologici (malattie epatiche e renali) e ambientali (dieta, fumo, farmaci). È ampiamente noto che un farmaco può aumentare o ridurre la sintesi degli enzimi microsomiali epatici che metabolizzano i farmaci; nel primo caso il farmaco è definito induttore, nel secondo inibitore. Inoltre, il metabolismo epatico di un principio attivo può essere ridotto da un altro farmaco attraverso la competizione per lo stesso sistema enzimatico [12]. La conoscenza di questi meccanismi di interazione è fondamentale nei soggetti anziani con terapia multipla: infatti gli inibitori dei citocromi possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di farmaci co-somministrati e determinare tossicità. Ad esempio, è stato scoperto che l'età è associata a un rallentamento del metabolismo dei substrati del CYP2D6 (approssimativamente del 20%)

[16]. Particolarmente importante è la sottofamiglia del CYP3A, poiché è responsabile dell'eliminazione del 50% dei farmaci metabolizzati (Tabella III). Alcuni farmaci come gli antidepressivi fluoxetina e fluvoxamina, possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di antipsicotici e oppioidi, favorendo possibili eventi avversi. Anche il succo di pompelmo è un inibitore del CYP3A4, per cui è in grado di aumentare la biodisponibilità di numerosi farmaci, quali felodipina, ciclosporina, midazolam e simvastatina [17]. La conoscenza di queste interazioni è di fondamentale importanza per la gestione del rischio iatrogeno.

Per quel che riguarda la glicoproteina P (Gp-P), essa è un trasportatore di membrana che funziona come pompa di efflusso, codificata dal gene ABCB1 (*ATP-Binding Cassette Subfamily B Member 1*), precedentemente noto come MDR1 (*Multi-Drug Resistance 1*). Questa glicoproteina è diffusamente distribuita ed è espressa in cellule normali come quelle intestinali ed epatiche, nelle cellule renali dei tubuli prossimali e in quelle dei capillari endoteliali della barriera ematoencefalica [18]. La glicoproteina P funziona come una pompa di efflusso ATP-dipendente e rappresenta un meccanismo di difesa nei confronti di sostanze dannose; infatti, essa estrude farmaci e altri composti xenobiotici lipofili dalle cellule nello spazio extracellulare, evitandone l'accumulo negli organi e nei tessuti [19,20]. Ha quindi un ruolo importante nell'assorbimento, nella distribuzione, nell'eliminazione e quindi nella biodisponibilità di diversi principi attivi. Alcuni suoi substrati sono ciclosporina, desametasone, digossina, diltiazem, etoposide, idrocortisone, nicardipina, paclitaxel, tacrolimus, ve-

rapamil, vinblastina e vincristina. Per esempio, un aumento dell'espressione intestinale di Gp-P può ridurre l'assorbimento di farmaci substrato, comportando una loro minore biodisponibilità e una riduzione delle concentrazioni plasmatiche. Al contrario, concentrazioni plasmatiche al di sopra dei livelli terapeutici e tossicità potranno derivare da una ridotta espressione di Gp-P. Essa può anche determinare il trasporto attivo di farmaci antineoplastici, comportando una resistenza a questi prodotti [21]. In definitiva, le alterazioni della Gp-P possono contribuire all'insorgenza di gravi ADR o interazioni. Inoltre la sua espressione nelle cellule del SNC previene il passaggio di molti farmaci attraverso la barriera ematoencefalica [21]. Le alterazioni della Gp-P, oltre ai cambiamenti della funzione renale età-dipendenti, alle modificazioni della massa corporea (diminuzione del volume apparente di distribuzione) e alle politerapie farmacologiche sono le principali responsabili dello sviluppo di tossicità della digitale nei pazienti anziani [22]. Chinidina e amiodarone raddoppiano le concentrazioni sieriche di digossina per interferenze a carico dell'escrezione renale, mentre i diuretici tiazidici e quelli dell'ansa riducono l'escrezione renale del litio aumentando la sua tossicità, visto che, come è noto, quest'ultimo è un farmaco a basso indice terapeutico.

Le **interazioni farmacodinamiche**, invece, possono causare un aumento o una riduzione degli effetti farmacologici attraverso meccanismi di sinergismo o antagonismo a livello recettoriale. Ad esempio, l'associazione di antipsicotici con diuretici e/o con ansiolitici determina il potenziamento dell'effetto ipotensivo, gli antidepressivi tricyclici

Interazione	Esempio	Meccanismo d'azione	Esito
Farmaco-farmaco, FC	Ciprofloxacina + olanzapina	Ciprofloxacina inibisce il legame con CYP1A2 e aumenta la concentrazione plasmatica di olanzapina	Rigidità, cadute
Farmaco-farmaco, FD	Ciprofloxacina + glibenclamide	Sinergia: effetto ipoglicemico	Grave ipoglicemia
	Farmaci anticolinergici + donepezil	Antagonismo	Diminuzione dell'effetto di donepezil
Farmaco-stato nutrizionale	Fenitoina + ipoalbuminemia	Aumento della quota non legata di fenitoina	Confusione, sonnolenza, atassia
Farmaco-prodotti erboristici	Ginkgo Biloba + acido acetilsalicilico	Diminuzione della funzionalità piastrinica	Aumento del rischio di sanguinamento
Farmaco-alcol	Alcol + assunzione cronica di diazepam	Sinergia	Aumento del rischio di cadute
Farmaco-malattia	Prednisone + paziente diabetico	Effetto diabetogeno del cortisonico	Peggioramento del diabete

Tabella IV. Esempi di differenti tipi di interazioni farmacologiche nella popolazione anziana

FC = farmacocinetica; FD = farmacodinamica

Farmaco	Meccanismo d'azione	Potenziati complicazioni
Bisfosfonati	Il cibo riduce l'assorbimento del farmaco	Aumentato rischio di fallimento terapeutico
Statine (simvastatina, atorvastatina)	Il succo di pompelmo inibisce il metabolismo del farmaco	Aumentato rischio di miopatia, rhabdmiolisi, epatotossicità
ACE-inibitori, sartani, diuretici risparmiatori di potassio	Cibi ricchi di potassio (banane, patate)	Rischio di iperkaliemia
Xantini	Caffeina ad alte dosi	> tossicità
Psicofarmaci, metronidazolo, disulfiram	Alcol	Nausea, dolore, effetto antabuse
Isoniazide	Pesce (istamina)	Prurito, edema
Levodopa	Cibi ad alto contenuto proteico	Fallimento terapeutico
Warfarin	Cibi ricchi di vitamina K (cavoletti di Bruxelles, broccoli, spinaci, rape verdi)	Fallimento terapeutico

Tabella V. Esempi di interazione farmaco-alimento nella popolazione anziana

annullano l'effetto ipotensivo dell' α -metil-DOPA per blocco competitivo della pompa adrenergica, ecc. È stato inoltre riscontrato che al 25% dei pazienti psichiatrici, l'11% dei quali è rappresentato da soggetti anziani, vengono prescritti farmaci con un potenziale clinico rilevante di **interazioni farmaco-farmaco** in cui sono coinvolti rispettivamente il citocromo 2D6 e 3A4 [23].

È inoltre riportato un alto tasso di **interazioni tra farmaci e rimedi erboristici o alcol**. In una piccola indagine tra pazienti anziani è emerso che un terzo sono a rischio di una potenziale interazione farmaco-prodotti di erboristeria [24].

Altri studi riportano che il 19% dei pazienti fa un uso concomitante di alcol e farmaci che hanno un potenziale interattivo con l'alcol [25].

Ad esempio, l'alcol può causare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa in pazienti trattati con β -bloccanti o con nitrati, o generare epatopatie se assunto con statine. Invece, con l'impiego di alcol e ACE-inibitori sono stati riscontrati casi di angioedema (edema della glottide, difficoltà respiratorie e di deglutizione) e reazioni di ipersensibilità accompagnate da prurito ed eruzioni cutanee.

Uno studio ha inoltre valutato le interazioni **farmaco-malattia** in un gruppo di anziani fragili, affetti da polipatologie, ricoverati in ospedale; il 15-40% ha avuto una potenziale interazione farmaco-malattia e tra le più comuni, con i calcio-antagonisti in pazienti con insufficienza cardiaca, con β -bloccanti in pazienti con diabete, con acido acetilsalicilico in pazienti con malattia peptica [26]. L'utilizzo di diversi farmaci e la presenza di un'elevata comorbilità negli anziani sono significativamente associati a una o più potenziali interazioni farmaco-malattia [26].

La Tabella IV riporta alcune possibili interazioni tra farmaci, mentre nella Tabella V sono elencate alcune tra le più significative interazioni tra farmaci e alimenti.

GENETICA ED EVENTI AVVERSI DA FARMACI

La **farmacogenetica** studia l'influenza dei geni sull'attività dei farmaci nell'organismo. Invece, la **farmacogenomica** si occupa di studiare gli effetti di un determinato farmaco in base al genotipo dell'individuo. Questo tipo di ricerca però non si basa sullo studio dei singoli geni, bensì sui polimorfismi a singolo nucleotide, i cosiddetti SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*).

Gli studi di questi ultimi sono estremamente attuali, rivolgendosi ai possibili polimorfismi della glicoproteina P e delle subunità del citocromo P450.

Il gene ABCB1 per la Gp-P è altamente polimorfo e le sue numerose varianti potrebbero avere una funzione di trasporto significativamente ridotta. Tra queste, la variante più comune è determinata da una mutazione (3435C>T) nell'esone 26 [27].

Da molti studi, l'allele 3435T risulta associato a un incremento della funzionalità della glicoproteina, da altri tuttavia questa variante sembra codificare una proteina con più debole attività [27].

È stato riportato che esistono circa 70 varianti alleliche del CYP2D6, 14 del CYP2C, 7 varianti del CYP1A2 e 4 del CYP3A4 [28]. Il CYP2D6 è deficitario nell'8% dei caucasici, nell'1-3% degli afroamericani e nell'1% degli asiatici. Il CYP2C9, invece, è deficitario nel 5% dei caucasici, e in meno del 2% degli afroamericani e dei coreani. Il CYP2C19, infine, è deficitario nel 20% degli asiatici e nel 2-5% dei caucasici [29]. Un polimorfismo del CYP2C9, enzima metabolizzante ad esempio warfarin, può causare una ridotta *clearance* dell'anticoagulante, con il conseguente rischio di un aumento delle emorragie; il polimorfismo del CYP2C19 può invece causare eccessiva sedazione per ridotta *clearance* di diazepam [29]. Il polimorfismo del CYP2D6 può deter-

minare cardiotoxicità degli antidepressivi triciclici, oppure ridotta attivazione di tramadolo [30]. Per ciò che riguarda le influenze genetiche farmacodinamiche, tipici esempi sono le variazioni genetiche del recettore β -adrenergico e dei canali del potassio.

Sono stati descritti SNPs del gene codificante il recettore β_2 -adrenergico (ADRB2) che sembra influenzino la risposta alla stimolazione acuta dei recettori β_2 e una tendenza alla desensibilizzazione e ad un ipocontrollo [31]. Lima e colleghi hanno dimostrato che la risposta broncodilatatoria, a seguito di somministrazione acuta di salbutamolo, risulta aumentata nei pazienti con polimorfismo Gly>Arg del gene ADRB2 (sostituzione dell'arginina in posizione 16) [32]. Questo aumenta la possibilità che l'uso continuato dei β_2 -agonisti a breve o a lunga durata d'azione possa portare a una *down-regulation* dei recettori β_2 .

Esistono inoltre variazioni genetiche dei canali del potassio nelle membrane cellulari cardiache associate a sindrome del QT lungo e gravi aritmie cardiache. Una lista di farmaci capaci di indurre allungamento del QT e conseguente rischio di torsioni di punta è riportata in letteratura [33] e nel sito internet <http://www.torsades.org>.

■ CASI CLINICI

Riportiamo alcuni casi clinici relativi a eventi avversi da farmaci: un caso di allucinazioni e agitazione psicomotoria probabilmente indotto da un'interazione tra venlafaxina e propafenone, un caso di delirium da anticolinergici in un paziente demente e un caso di rhabdomiolisi da sertralina [34-36].

ALLUCINAZIONI E AGITAZIONE PSICOMOTORIA

Una donna di 85 anni presentò allucinazioni visive, specialmente notturne, e agitazione psicomotoria dopo terapia con venlafaxina e propafenone [34]. La *Naranjo probability scale* [37] indicò una probabile relazione tra il trattamento con venlafaxina e i disturbi psichiatrici. L'ipotesi di questa relazione era supportata dal fatto che le allucinazioni e l'agitazione psicomotoria si erano sviluppate dopo che il trattamento con venlafaxina era stato iniziato e che il miglioramento dei sintomi si era avuto dopo la sospensione del farmaco; inoltre era supportata dall'anamnesi negativa per psicosi o allucinazioni, dall'assenza di cause alternative e dalla presenza di evidenze obiettive.

Venlafaxina ha un'emivita plasmatica di 3-4 ore e viene metabolizzata nel fegato attraverso l'enzi-

ma CYP2D6, altamente polimorfo; ha un metabolita farmacologicamente attivo, l'O-desmetil-venlafaxina, che presenta un'emivita plasmatica di 10 ore. Sia venlafaxina che l'O-desmetil-venlafaxina vengono escreti prevalentemente per via renale.

Propafenone è un noto substrato e inibitore del CYP2D6 [38] che può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati co-somministrati di questo citocromo [39]. Nella nostra paziente, la concomitante somministrazione di propafenone e venlafaxina ha probabilmente determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci, intensificando ulteriormente l'interazione propafenone-venlafaxina.

È stato inoltre riportato che venlafaxina è un substrato della glicoproteina P; propafenone e i suoi due principali metaboliti, 5-idrossipropafenone e N-depropilpropafenone, sono inibitori della glicoproteina P [40]. Pertanto, ipotizziamo che, nella nostra paziente, il trattamento con propafenone possa determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina attraverso l'inibizione del CYP2D6 o della glicoproteina P, determinando in tal modo un aumento degli eventi avversi comportamentali mediante il coinvolgimento dei recettori 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e D₃.

UN CASO DI DELIRIUM

Questo secondo caso da noi osservato riguarda il delirium probabilmente indotto da farmaci anticolinergici in un paziente anziano di 80 anni affetto da demenza senile tipo Alzheimer [35]. Il paziente, in seguito allo sviluppo di disturbi comportamentali e depressione, aveva iniziato un trattamento con aloperidolo, orfenadrina (anticolinergico per contrastare gli effetti extrapiramidali dovuti ad aloperidolo) e amitriptilina (antidepressivo triciclico con proprietà anticolinergiche) per il disturbo dell'umore e il disturbo del sonno. Il paziente era anche trattato con un inibitore di pompa protonica, omeprazolo, in quanto affetto da malattia da reflusso gastroesofageo. Il paziente sviluppò acutamente un delirium iperattivo, caratterizzato da agitazione psicomotoria, specialmente notturna, sedazione e confusione diurna, allucinazioni e deliri di persecuzione [41]. Questi sintomi peggiorarono rapidamente; la sospensione della terapia, l'idratazione e l'aggiunta di piccole dosi di quetiapina (25 mg) furono in grado di far regredire la sintomatologia nel giro di due giorni. Un'attenta analisi della terapia somministrata in precedenza dal consulente psichiatra rivelò alcune interazioni negative tra farmaci. Infatti, orfenadrina diminuisce l'attività del CYP2B6, 2C9 e 2D6, e parzialmente quelle del 2C19, 3A4 e 2A6, mentre l'amitriptilina è demetilata nel fegato dai CYP2C9, 2C19 e 3A4, mentre è idrossilata dal CYP2D6. Omeprazolo è un inibitore del CYP2C19, uno dei citocromi coinvol-

ti nel metabolismo di amitriptilina, cosicché nel nostro paziente, il possibile incremento dei livelli plasmatici di questo antidepressivo può aver potenziato le sue proprietà anticolinergiche.

RABDOMIOLISI DA SERTRALINA

In quest'ultimo caso, recentemente pubblicato [36], abbiamo evidenziato un'interessante rabdomiolisi da sertralina in una paziente di 71 anni affetta da demenza e comorbidità. Cardiopatica, ipertesa, per la coesistenza di uno stato depressivo era stata trattata con amisulpride per sei mesi con scarso beneficio. Al successivo controllo psichiatrico era stato aggiunto un trattamento con sertralina 50 mg/die; questo trattamento era stato confermato al controllo geriatrico. La paziente migliorò in maniera significativa nel tono dell'umore. Due mesi dopo venne ricoverata per la sostituzione del pacemaker cardiaco. Gli esami ematochimici all'ingresso evidenziarono la presenza di rabdomiolisi, per cui il trattamento con amisulpride e sertralina venne sospeso, non essendo state individuate altre cause possibili (la paziente era asintomatica). I marker laboratoristici di rabdomiolisi regredirono completamente, ma dopo circa un mese, la ricomparsa di uno stato depressivo richiese il ripristino della terapia con sertralina 50 mg/die. Quindici giorni dopo, un nuovo controllo ematochimico mise in evidenza un re-incremento di CPK (*Creatine Phosphokinase*) e mioglobina. Il farmaco fu interrotto e, dopo una settimana, gli esami si normalizzarono. La scala di Naranjo [36] indicava una probabile correlazione tra il trattamento con sertralina e l'insorgenza di rabdomiolisi (il fenomeno non era stato riscontrato nei sei mesi in cui la paziente era stata trattata con amisulpride). Inoltre, il *rechallenge* con sertralina determinò un aumento di CPK e della mioglobina, che regredì nuovamente alla sospensione dell'antidepressivo. Non sono state descritte in letteratura interazioni significative tra sertralina e gli altri farmaci assunti dalla paziente (atenololo, aspirina, amlodipina, candesartan, furosemide); abbiamo invece ipotizzato che difetti genetici della demetilazione della sertralina e/o del legame alla Gp-P o circostanze concomitanti potrebbero spiegare l'insorgenza del fenomeno.

Abbiamo scelto questi tre differenti casi clinici perché presentano alcune significative differenze; nel primo caso l'evento avverso era difficile da prevedere, ma l'interazione tra i due farmaci (venlafaxina e propafenone) ci ha consentito di poterlo spiegare. Il secondo caso è l'esempio di evento avverso da cattivo uso di farmaci (gli anticolinergici non dovrebbero essere utilizzati nell'anziano, né tantomeno nelle persone affette da demenza senile). La reazione avversa descritta nell'ultimo caso, invece, non si poteva prevedere.

■ POSSIBILI INTERVENTI PER GESTIRE IL RISCHIO IATROGENO NELL'ANZIANO

L'applicazione della medicina basata sull'evidenza tende ad aumentare il numero di farmaci prescritti per il trattamento di una malattia. Ad aumentare la complessità della gestione terapeutica dei pazienti anziani intervengono altri fattori, quali la variabilità interindividuale, la fragilità e la riduzione dei processi omeostatici. Gli obiettivi devono essere quelli di aumentare le informazioni sulla corretta gestione della terapia farmacologica nei pazienti anziani e su come possano determinarsi reazioni avverse e di proporre strategie per la loro individuazione, gestione e prevenzione. Le modificazioni della farmacocinetica e farmacodinamica correlate all'età possono potenzialmente aumentare il rischio di ADR da interazioni farmacologiche [40]. Con l'età si riducono le riserve funzionali di cellule, organi e sistemi. Allo stesso modo dell'età, gli effetti della genetica, delle abitudini di vita e dell'ambiente si accompagnano nella popolazione senile a una risposta eterogenea alla terapia farmacologica. Altra cosa da sottolineare è che nel 37% dei casi i pazienti prendono farmaci all'insaputa del loro medico e il 6% non si attiene alle prescrizioni (evitano di prenderli o non rispettano le dosi e gli orari) [42]. I criteri di Beers e colleghi sono stati sviluppati nel 1991 per misurare la qualità dell'assistenza agli anziani; sono state così identificate diverse categorie di farmaci comunemente e potenzialmente usate in modo inappropriato (sedativo-ipnotici, antidepressivi, antinfiammatori non steroidei, ipoglicemizzanti orali, farmaci anti-demenza, antiaggreganti piastrinici, antistaminici, antibiotici, decongestionanti, supplementi di ferro, miorilassanti, antispastici, antiemetici) [43]. Questi criteri sono stati aggiornati nel 1997 [44] e nel 2003 [45].

I farmaci possono essere considerati inappropriati per una serie di ragioni: la mancanza di dati di efficacia, la presenza di dati tossicologici, i problemi di farmacocinetica (ad es. i farmaci con emivita lunga nell'anziano), l'evidenza epidemiologica di un aumento del rischio o semplicemente l'opinione di esperti [45]. I criteri di Beers sono stati utilizzati come programmi di base per l'aggiornamento medico, ma sono stati criticati per l'eccessiva semplificazione del problema complesso del cattivo uso dei farmaci nell'anziano. Recentemente simili criteri sono stati sviluppati e realizzati per misure di qualità di assistenza agli anziani, come la *French list* dei potenziali farmaci inappropriati [46] e la *Health Employer Data and Information Set* [47].

Le linee guida di pratica clinica sono nate per guidare il trattamento di malattie specifiche sulla base delle evidenze cliniche e dell'opinione di esperti; tuttavia, nei pazienti con patologie croni-

che multiple, raramente danno indirizzi adeguati sul trattamento più appropriato. In ogni caso, le raccomandazioni delle linee guida devono essere valutate considerando le caratteristiche individuali del paziente e le differenti circostanze [48].

È certo, inoltre, che finora gli anziani con patologie multiple non sono stati inseriti in trial clinici; nella gestione di un tipo di paziente così complesso, vale la pena di ricordare quanto scritto da Tinetti e colleghi, cioè che preservare funzione e qualità di vita sono spesso obiettivi primari e che bisognerebbe determinare quanto sia meglio risolvere il conflitto tra prescrivere per la malattia o prescrivere per il paziente [49].

Bisognerebbe inoltre evitare la **cascata prescrittiva**, legata al fatto che un'ADR è scambiata per una nuova malattia: viene allora somministrato un altro farmaco e il paziente è sottoposto al rischio di contrarre effetti avversi aggiuntivi relativi al potenziale trattamento inutile. Una prescrizione a cascata può produrre un'interazione farmacocinetica o farmacodinamica. Per esempio, uno studio ha riportato che pazienti con demenza a cui sono somministrati farmaci inibitori dell'enzima acetilcolinesterasi hanno un aumentato rischio di ricevere un farmaco anticolinergico per gestire l'incontinenza urinaria [50].

Sono stati stabiliti dodici indicatori di qualità (ACOVE, *Assessing Care Of Vulnerable Elders*) per un appropriato uso di farmaci negli anziani fragili; tali indicatori di qualità si indirizzano a *overuse*, *underuse* e *misuse* dei medicinali [51]. Esempi di indicatori di qualità ACOVE sono l'indicazione del farmaco, l'elenco dei farmaci, la risposta alla terapia, la revisione periodica del regime terapeutico, il monitoraggio della terapia e il mancato utilizzo di farmaci ad alto rischio.

Pertanto, un'accurata raccolta di dati relativi al paziente, dall'inizio dei sintomi e dalla eventuale loro correlazione con il trattamento recentemente iniziato sono di solito i controlli diagnostici che devono essere eseguiti.

Uno dei risultati migliori del progresso nelle cure è stato l'aumento dell'**uso della tecnologia** per ridurre al minimo i danni causati al paziente da errori prescrittivi e da interazioni [52]. Esistono software in grado di determinare se i farmaci assunti da un paziente possono causare eventi avversi, ad esempio attraverso interazioni farmacocinetiche e/o farmacodinamiche [53]. Non bisogna però trascurare il fatto che l'uso di software e database non è esente da inconvenienti. Prima di tutto, essi devono essere sempre aggiornati con nuove informazioni; inoltre gli utenti possono filtrare le avvertenze per identificare quelle clinicamente più rilevanti. Il risultato di una metanalisi ha mostrato che negli anziani di solito l'assistenza è migliore quando è gestita da un'équipe multidisciplinare che pratica i principi di cura geriatrica [54]. Il migliore team di gestione della terapia farmacolo-

gica è rappresentato dal geriatra, dall'infermiere professionale e dal farmacista. Di importanza cruciale per la riuscita di un trattamento è la comunicazione tra queste figure professionali. Pertanto, la collaborazione interdisciplinare ha queste finalità:

- tenere presenti tutte le patologie da cui è affetto il paziente ed effettuare un'adeguata scelta terapeutica;
- rivedere continuamente la necessità della somministrazione cronica dei farmaci;
- avere informazioni sull'uso di alcol;
- documentare aggiunte o sospensioni di farmaci;
- quando si aggiunge un nuovo farmaco, effettuare uno screening per le potenziali interazioni;
- evitare, se possibile, farmaci con ristretto indice terapeutico;
- adeguare la dose dei farmaci o l'intervallo tra le dosi;
- effettuare un periodico monitoraggio dei farmaci e un follow-up.

■ CONCLUSIONI

La sicurezza del trattamento farmacologico negli anziani è complicata dalle modificazioni fisiologiche correlate all'età che possono avere un significativo impatto sulla farmacocinetica e farmacodinamica, dalla presenza di comorbilità e dalle politerapie.

I dati sugli effetti dei farmaci negli anziani sono sorprendentemente rari, come evidenziato dal fatto che nel 2000 solo il 3,5% di 8.945 trial clinici controllati e randomizzati e solo l'1,2% di 706 metanalisi ha incluso gli anziani [55].

Inoltre, per il paziente anziano l'aderenza alle prescrizioni è particolarmente complicata da disturbi cognitivi, deterioramento visivo e/o uditivo, paura di ADR, disturbi cronici, costo dei farmaci, depressione e deficit cognitivo.

Alla luce di queste evidenze, l'approccio più razionale alla terapia farmacologica del soggetto anziano è quello di individualizzare la terapia, semplificare al massimo il trattamento, scegliere il farmaco più appropriato, iniziare con bassi dosaggi e aumentare con gradualità, cercando di ottenere il massimo beneficio con la minima dose efficace. È inoltre essenziale limitare il numero di farmaci da somministrare al fine di migliorare la *compliance* e considerare le possibili interferenze, a volte pericolose, che derivano dall'assunzione concomitante di più farmaci.

In conclusione, l'ottimizzazione del trattamento farmacologico negli anziani è una vera sfida, volta a migliorare il benessere del paziente e a ridurre i costi dell'assistenza. Gli anziani assumono spesso numerosi farmaci; ci possono essere interazioni farmaco-farmaco, farmaci-alimenti, farmaci-malattie, così come ci possono essere differenze individuali nella risposta a un farmaco legate a fattori genetici. La corretta gestione del rischio iatrogeno nell'anziano si deve avvalere dell'uso costante e razionale di sistemi informatici (software), ma è fondamentale un lavoro di squadra (medico-infer-

miere-farmacista) al fine di prevenire efficacemente le reazioni avverse.

■ DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi di natura finanziaria.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Gareri P, Falconi U, De Fazio P, De Sarro G. Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Prog Neurobiol* 2000; 61: 353-96
2. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in the elderly. *Lancet* 2007; 370: 185-91
3. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. *Technical report series n. 425*. Ginevra, 1966
4. Burgess CL, Holman CD, Satti AG. Adverse drug reactions in older australians, 1981-2002. *Med J Aust* 2005; 181: 267-70
5. Safran DG, Neuman P, Schoen C, Kitchman MS, Wilson IB, Cooper B et al. Prescription drug coverage and seniors: findings from a 2003 national survey. *Health Aff (Millwood)* 2005; W5-152-W5-166
6. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002; 287: 337-44
7. Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Drug disposition in old age. *NEJM* 1982; 306: 1081-8
8. Galeotta G, Paoletti V, Mammarella A, Falaschi R. La terapia farmacologica nel paziente anziano. *Clin Ter* 1990; 135: 181-92
9. Safar M. Ageing and its effects on the cardiovascular system. *Drugs* 1990; 39: 1-8
10. Furlanut M, Benetello P. The pharmacokinetics of tricyclic antidepressant drugs in the elderly. *Pharmacol Res* 1990; 22: 15-25
11. Montamat SC, Cusack BJ, Yestel RE. Management of drug therapy in the elderly. *NEJM* 1989; 321: 303-9
12. Gareri P, Stilo G, Bevacqua I, Mattace R, Ferreri G, De Sarro G. Antidepressant drugs in the elderly: a review. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 465-75
13. Le Couteur DG, Mc Lean AJ. The aging liver. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 359-73
14. Beck LH. Changes in renal function with aging. *Clin Geriatr Med* 1998; 14: 199-209
15. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 133-43
16. O'Connell MB, Frye RF, Matzke GR, St Peter JV, Willhite LA, Welch MR et al. Effect of conjugated equine estrogens on oxidative metabolism in middle-age and elderly postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1299-307
17. Uno T, Yasui-Furukori N. Effect of grapefruit juice in relation to human pharmacokinetic Study. *Curr Clin Pharmacol* 2006; 1: 157-61
18. Christians U, Schmitz V, Haschke M. Functional interactions between P-glycoprotein and CYP3A in drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005; 1: 641-54
19. Brinkmann U, Roots I, Eichelbaum M. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. *Drug Discov Today* 2001; 6: 835-9
20. Mangoni AA. The impact of advancing age on P-glycoprotein expression and activity: current knowledge and future directions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; 3: 315-20
21. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 13-33
22. Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, Passmore AP. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 17: 353-62
23. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten GB. Drug-Drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1675-81
24. Dergal JM, Gold JL, Laxer DA, Lee MS, Binns MA, Lancot KL et al. Potential interactions between herbal medicines and conventional drug therapies used by older adults attending a memory clinic. *Drugs Aging* 2002; 19: 879-86
25. Pringle KE, Ahern FM, Heller DA, Gold CH, Brown TV. Potential for alcohol and prescription drug interactions in older people. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1930-6
26. Lindblad CL, Hanlon JT, Gross CR, Sloane RJ, Pieper CF, Hajjar ER et al. Clinically important drug disease interactions and their prevalence in older adults. *Clin Ther* 2006; 28: 1133-43

27. Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 285-307
28. Tayeb MT, Clark C, Ameyaw MM, Haites NE, Evans DA, Tariq M et al. CYP3A4 promoter variant in Saudi, Ghanaian and Scottish Caucasian populations. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 753-6
29. Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M. Metabolic Drug Interactions. Lippincott Williams & Wilkins, 2000
30. Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoefl A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 41-7
31. Liggett SB. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S156-S162
32. Escande D. Pharmacogenetics of cardiac K(+) channels. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 281-7
33. Lima JJ, Mohamed MH, Self TH, Eberle LV, Johnson JA. Importance of beta(2)adrenergic receptor genotype, gender and race on albuterol-evoked bronchodilation in asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther* 2000; 13: 127-34
34. Gareri P, De Fazio P, Gallelli L, De Fazio S, Davoli A, Seminara G et al. Venlafaxine-propafenone interaction resulting in hallucinations and psychomotor agitation. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 434-8
35. Gareri P, De Fazio P, Cotroneo A, Lacava R, Gallelli L, De Fazio S et al. Anticholinergic drug-induced delirium in an elderly Alzheimer's dementia patient. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44S: 199-206
36. Gareri P, Segura Garcia C, De Fazio P, De Fazio S, De Sarro G. Sertraline induced rhabdomyolysis in an elderly patient with dementia and comorbidities. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1354-9
37. Naranjo CA, Busto U, Seller EM, Sandor P, Ruiz L, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45
38. Ujhelyi MR, O'Rangers EA, Fan C, Kluger J, Pharand C, Chow SS. The pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between propafenone and lidocaine. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 38-48
39. Shams ME, Arneith B, Hiemke C. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 493-502
40. Bachmakov I, Rekersbrink S, Hofmann U, Eichelbaum M, Fromm MF. Characterisation of (R/S)-propafenone and its metabolites as substrates and inhibitors of P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2005; 371: 195-201
41. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 274-302
42. Frank C, Godwin M, Verma S, Kelly A, Birenbaum A, Seguin R et al. What drugs are our frail elderly patients taking? Do drugs they take or fail to take put them at increased risk of interactions and inappropriate medication use? *Can Fam Physician* 2001; 47: 1198-204
43. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-32
44. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-6
45. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-24
46. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725-31
47. Pugh MJ, Hanlon JT, Zeber JE, Bierman A, Cornell J, Berlowitz DR. Assessing potentially inappropriate prescribing in the elderly. Veterans Affairs population using the HEDIS 2006 quality measure. *J Manag Care Pharm* 2006; 12: 537-45
48. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical Practice Guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294: 716-24
49. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls in disease guidelines for patients with multiple conditions. *NEJM* 2004; 351: 2871-4
50. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, Streiner DL, Bronskill SE, Kopp A et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med* 2005; 165: 808-13
51. Knight EL, Avorn J. Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001; 135: 703-10
52. Institute of Medicine. Patient safety: achieving a new standard for care. Washington DC: National Academies Press, 2004
53. Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ* 2000; 320: 788-91
54. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993; 342: 1032-6
55. Nair BR. Evidence based medicine for old people: available, accessible, acceptable, adaptable? *Aust J Ageing* 2002; 21: 58-60

CORRESPONDING AUTHOR

Dott. Pietro Gareri. Cattedra di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Magna Græcia di Catanzaro, Farmacologia Clinica e Farmacovigilanza, Policlinico Universitario Mater Domini
Tel./Fax: +390961-774424; e-mail: pietro.gareri@alice.it