

FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA NELL'ANZIANO

Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly

Paola M. Cutroneo¹, Achille P. Caputi^{1,2}

1 Centro Referente per la Segnalazione Spontanea Organizzata della Regione Sicilia, UOSD di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", Messina

2 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Università di Messina

Keywords

Pharmacokinetics
Pharmacodynamics
Elderly
Aging

Abstract

Aging is characterized by progressive impairment of functional capacities of all system organs, reduction in homeostatic mechanisms and altered response to receptor stimulation. These age-related physiologic changes influence both pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in elderly patients.

Pharmacokinetic changes include a slight reduction in renal and hepatic clearance and an increase in volume of distribution of lipid soluble drugs and prolongation of elimination half-life, whereas pharmacodynamic changes involve altered (usually increased) sensitivity to several classes of drugs such as anticoagulants, cardiovascular and psychotropic drugs. However, reduced effectiveness of conventional doses of other drugs, such as beta-blockers and diuretics, was observed in elderly patients.

It must be recognized that the inter-individual variability in drug disposition is particularly prominent in the elderly probably due to several other confounding factors (e.g. frailty, comorbidity, polypharmacy, and drug interactions).

Introduzione

Numerosi dati epidemiologici documentano che la popolazione di soggetti anziani sia in fase di crescita esponenziale. Si prevede che raggiunga nel 2050 circa il 20% di quella mondiale.

L'invecchiamento della popolazione pone problematiche farmacologiche specifiche, oltre alle ovvie implicazioni socio-economiche. Grazie all'aumentata prevalenza di patologie croniche, caratteristica dell'età avanzata, il ricorso alla polifarmacoterapia è assai frequente.

Ne consegue, inevitabilmente per i pazienti, un aumentato rischio di reazioni avverse e di esiti clinici sfavorevoli.

Conoscere come l'età influenzi la farmacocinetica e la farmacodinamica risulta quindi fondamentale per ottimizzare al meglio la terapia farmacologica.

Il complesso processo dell'invecchiamento riguarda la progressiva compromissione della riserva funzionale di organi e sistemi, che rende l'anziano più suscettibile a stress fisiologici ed ai farmaci [1, 2].

Benché sia noto da tempo che gli anziani possano mostrare alterazioni nella risposta ai farmaci, rispetto ai soggetti più giovani, i primi sono generalmente esclusi dai trial clinici pre-marketing. Ne deriva che le linee guida utilizzate in pratica medica, fondate sulle evidenze scientifiche emerse da trial clinici e meta-analisi, non sono *tout court* applicabili ai pazienti geriatrici. Nel considerare l'impatto dell'invecchiamento, bisognerebbe inoltre differenziare gli anziani in buona salute da quelli cosiddetti "fragili", un sottogruppo di pazienti nei quali non è l'età di per se, ma la presenza di patologie multiple ad essere responsabile delle variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate.

Corrispondenza: Achille Patrizio Caputi, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", UOSD Farmacologia Clinica, Via Consolare Valeria, 5 - 98125 Messina. E-mail: caputi@unime.it

Farmacocinetica negli anziani

L'invecchiamento può alterare i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione (ADME) (**Tabella 1**) [3, 4].

Assorbimento

Nel paziente anziano si osserva una diversità di risposta al trattamento farmacologico a causa delle modificazioni della composizione corporea proprie di quest'età. Il processo di invecchiamento altera, infatti, la farmacocinetica prevalentemente attraverso le variazioni qualitative e quantitative dei tessuti corporei.

Sebbene negli anziani si evidenzino un aumento della prevalenza di svariati disturbi gastrointestinali (es. dispepsia, diarrea, stipsi), l'invecchiamento di per se sembra avere un effetto minimo sulla maggior parte delle funzioni gastrointestinali, probabilmente a causa della capacità di riserva funzionale del tratto gastrointestinale.

Con l'avanzare dell'età si verificano a livello gastrico alcune modifiche quali: riduzione della secrezione acida gastrica, ridotto tempo di svuotamento gastrico, diminuito flusso ematico splancnico. È stata documentata negli anziani una riduzione della motilità gastrointestinale, secondaria ad una perdita di neuroni del sistema nervoso enterico, con ridotto assorbimento di substrati che vengono assorbiti con meccanismo di trasporto attivo (es. vitamina B12, ferro, calcio). L'entità dell'assorbimento rimane invece immutata nel caso di farmaci assorbiti per diffusione passiva (es. antiaritmici). Si tratta di modifiche di scarsa rilevanza poiché nella pratica clinica sono pochi i farmaci che subiscono una significativa riduzione dell'assorbimento. Ciò dimostra che i fattori limitanti l'entità dell'assorbimento, quali l'area della superficie del piccolo intestino ed il pH luminale, non sono alterati ad un livello critico.

Metabolismo di primo passaggio e biodisponibilità

Una volta che i farmaci sono assorbiti nell'intestino, essi passano nel circolo portale e devono attraversare il fegato prima di entrare nella circolazione sistemica. Ai fini della biodisponibilità orale, devono essere presi in considerazione l'eliminazione pre-sistemica a livello della mucosa intestinale ed il metabolismo epatico di primo passaggio. Il processo di biotrasformazione dei farmaci a livello intestinale sembra che si riduca con l'età, un effetto che spesso compensa la ridotta biodisponibilità dovuta ad un deficit dell'assorbimento.

L'invecchiamento produce talvolta una riduzione del metabolismo di primo passaggio epatico, a causa della diminuzione della massa epatica e della perfusione. La biodisponibilità dei farmaci polari o idrosolubili, i quali non subiscono un'elevata estrazione epatica, non è influenzata dalle variazioni legate all'età. Per i farmaci liposolubili invece il passaggio nel fegato è generalmente accompagnato da una marcata estrazione (talvolta superiore al 90%), con piccole quantità di farmaco che raggiungono la circolazione sistemica. È chiaro che anche un piccolo cambiamento nella funzionalità epatica potrebbe risultare in una variazione della biodisponibilità dei farmaci

Tabella 1 Cambiamenti fisiologici età-correlati e conseguenze farmacocinetiche nell'anziano. (Modificata da Shi et al. [3])

Parametro	Cambiamento fisiologico	Effetto farmacocinetico
Assorbimento	Aumento pH gastrico	Lieve riduzione dell'assorbimento (raramente clinicamente rilevante)
	Svuotamento gastrico ritardato	
	Diminuito flusso ematico splancnico	
	Ridotta superficie di assorbimento	
	Ridotta motilità gastrointestinale	
Distribuzione	Aumento del grasso corporeo	Aumento V e $t_{1/2}$ di farmaci lipofili
	Riduzione della massa magra	
	Riduzione dell'acqua corporea totale	Aumento concentrazione plasmatica di farmaci idrofili
	Riduzione albumina serica	
	Aumento della α 1-glicoproteina acida	
Metabolismo	Riduzione flusso ematico epatico	Metabolismo di primo passaggio meno efficace
	Riduzione massa epatica	Metabolismo di fase I lievemente ridotto per alcuni farmaci
Eliminazione	Riduzione flusso ematico renale	Eliminazione renale dei farmaci ridotta in percentuali diverse
	Riduzione filtrazione glomerulare	

con esteso metabolismo di primo passaggio (es. propranololo, nifedipina). Per alcuni farmaci ad elevata clearance (es. verapamil, propafenone) tuttavia non sono state rilevate differenze clinicamente rilevanti. Viceversa, l'attivazione di primo passaggio di alcuni pro-farmaci (es. enalapril) potrebbe essere rallentata fino a causare una ridotta biodisponibilità del farmaco.

Meno studiate sono le alterazioni dell'assorbimento di farmaci assunti per vie di somministrazione diverse da quella orale [5].

Distribuzione

La distribuzione di un farmaco nell'organismo dipende dalla composizione corporea, dal suo legame alle proteine plasmatiche e dal flusso ematico.

Con l'aumentare dell'età si verifica una riduzione della massa magra e dell'acqua corporea totale con un corrispondente aumento del tessuto adiposo in rapporto al peso corporeo totale. Il tessuto adiposo aumenta in una percentuale variabile tra il 18% ed il 36% negli uomini e tra il 33% ed il 45% nelle donne.

Di conseguenza, la distribuzione dei farmaci polari che sono idrosolubili (es. digossina, litio, teofillina, aminoglicosidi) potrebbe ridursi negli anziani, risultando in un volume apparente di distribuzione (V) più basso e concentrazioni plasmatiche più elevate. Viceversa, i farmaci liposolubili (es. diazepam) possiedono una più ampia distribuzione negli anziani e ciò potrebbe comportare un'azione prolungata degli stessi ed un effetto "hangover" a causa della prolungata emivita di eliminazione.

Al di là dei cambiamenti nella composizione corporea, esistono alcune variazioni, correlate con l'età, riguardanti il legame con le proteine plasmatiche. I livelli di albumina serica si riducono leggermente con l'età, ma nei pazienti anziani in buona salute questo effetto è minimo. Questa riduzione potrebbe risultare in una ridotta capacità di legame dei farmaci acidi deboli come i salicilati, il warfarin e la fenitoina. Viceversa, la α_1 -glicoproteina acida aumenta con l'età ed i farmaci basici (es. antidepressivi, antipsicotici, betabloccanti) mostrano un maggiore legame proteico nei pazienti anziani. Tali variazioni sembrano avere una scarsa rilevanza clinica, ad eccezione dei casi in cui riguardino farmaci ad elevato legame con le proteine plasmatiche, basso volume di distribuzione ed indice terapeutico ristretto. Modifiche più marcate delle proteine plasmatiche possono essere correlate, più che all'età in se stessa, a cambiamenti fisiopatologici (es. immobilità o carenze nutrizionali) o a stati patologici.

Metabolismo

Il fegato ha una notevole capacità di rigenerarsi e mantenere le sue funzioni durante il processo di invecchiamento. In ogni caso con l'età si evidenziano dei lievi cambiamenti a livello cellulare e fisiologico che possono ridurre la funzionalità epatica. L'età avanzata è associata ad una diminuzione della massa epatica di circa il 20-30%, oltre ad una riduzione del flusso ematico nel fegato in una percentuale compresa tra il 20% ed il 50% [6]. Queste alterazioni possono produrre un effetto specialmente sull'eliminazione dei farmaci ad alta clearance epatica (es. propranololo, morfina).

La clearance epatica dei farmaci dipende dall'attività degli enzimi responsabili della biotrasformazione e dal flusso ematico, fattori che determinano la quantità estratta di farmaco dal fegato. Per i farmaci che sono metabolizzati lentamente nel fegato, la clearance è proporzionale alla velocità del metabolismo epatico.

La maggior parte dei farmaci è metabolizzata mediante reazioni di fase I dipendenti dal citocromo P-450 (es. ossidazione, riduzione) e/o meccanismi di fase II (es. glucuronidazione, acetilazione). Nell'ambito della biotrasformazione, il metabolismo ossidativo di fase I sembrerebbe ridursi negli anziani, mentre le reazioni di fase II non appaiono alterate negli anziani in buona salute. Come conseguenza, nell'età avanzata si osservano alterazioni della clearance prevalentemente a carico dei farmaci sottoposti ad intenso metabolismo di fase I (es. diazepam, propranololo). Diverso è il caso dei soggetti fragili, che presentano patologie o che sono stati sottoposti a interventi chirurgici, nei quali l'attività degli enzimi epatici può essere significativamente depressa, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci e del rischio di comparsa di reazioni avverse.

L'effetto dell'età sui vari isoenzimi del citocromo P-450 è ancora oggetto di contro-

versie [7, 8]. È generalmente accettato che l'attività degli enzimi CYP sia preservata con l'avanzare dell'età nei soggetti in buona salute, ma si riduca nei pazienti fragili. In alcuni casi tuttavia la clearance epatica di alcuni farmaci mediata da alcuni isoenzimi CYP è risultata ridotta (circa il 20%) con l'avanzare dell'età. Sembrerebbe comunque che l'influenza della variabilità genetica sul metabolismo sia molto più importante rispetto agli effetti dell'età.

Esiste una forte interdipendenza tra il metabolismo ed i sistemi di trasporto nell'organismo, fattori che influenzano in maniera complessa la farmacocinetica. I processi di trasporto e la richiesta di ossigeno per le reazioni di fase I negli epatociti sembrerebbero mostrare delle variazioni dipendenti dall'età.

Tra i trasportatori di membrana, quello meglio caratterizzato è la glicoproteina P (P-gp), altamente espressa nelle cellule epiteliali intestinali, negli epatociti e nelle cellule endoteliali dei capillari. Da alcuni studi sembrerebbe che l'età abbia un impatto minimo sulla funzione della P-gp. È stato però evidenziato un declino della P-gp cerebrale che potrebbe facilitare l'accumulo di sostanze tossiche nel cervello, aumentando così il rischio di patologie neurodegenerative [9].

Molti farmaci sono coinvolti sia in reazioni di fase 1 che di fase 2. Ad esempio, il diazepam va incontro a metabolismo ossidativo e la sua eliminazione è prolungata negli anziani. In parte è anche convertito in un metabolita attivo (desmetildiazepam) con emivita fino a 220 ore in questa categoria di pazienti. D'altra parte, alcune benzodiazepine, come il lorazepam, che vanno incontro a reazioni di coniugazione nel fegato e non sono convertite in metaboliti attivi, presentano un metabolismo inalterato con l'età.

L'età non è l'unico fattore che altera il metabolismo dei farmaci. Il fumo, l'assunzione di alcool, la dieta, le patologie concomitanti e la politerapia potrebbero essere ugualmente importanti.

Eliminazione renale

La maggior parte dei farmaci polari o dei loro metaboliti è eliminata a livello renale dopo filtrazione glomerulare. Esistono inoltre farmaci, come gli antibiotici beta-lattamici, che sono secreti attivamente nei tubuli prossimali.

Durante l'invecchiamento sia la capacità funzionale del rene che quella di riserva renale diminuiscono. I cambiamenti strutturali consistono nella riduzione della massa del rene, nell'assottigliamento dell'intima vascolare intrarenale, nella riduzione del numero di glomeruli con aumentate alterazioni sclerogeniche in quelli rimanenti, nell'infiltrazione di cellule infiammatorie croniche e fibrosi nello stroma. La funzione tubulare renale alterata potrebbe anche condurre ad una compromissione del trasporto di acqua, sodio e glucosio negli anziani.

È stato calcolato un calo della filtrazione glomerulare approssimativamente di 8 mL/min per decade, dopo l'età di 30 anni. Di conseguenza, una persona di età superiore ai 70 anni potrebbe avere una riduzione della funzionalità renale del 40-50%. L'eliminazione renale risulta ridotta anche in soggetti con normali concentrazioni sieriche di creatinina poiché la produzione di creatinina si riduce con l'età.

Molti farmaci, che dipendono dal rene per l'eliminazione, possono accumularsi a livelli tossici negli anziani, anche se somministrati a dosaggi normali (es. digossina, amiloride). Esistono farmaci, inoltre, che, influenzando la funzionalità renale, danno luogo a reazioni avverse, specie negli anziani (es. aminoglicosidi, diuretici, FANS, ACE-inibitori). In altre parole, i cambiamenti dipendenti dall'età della funzionalità renale sono responsabili delle alterazioni farmacocinetiche dell'anziano ed in molti casi i reni sono il target per le reazioni avverse da farmaci a causa di queste alterazioni.

La determinazione della clearance della creatinina può essere utile per decidere se sia necessario ridurre il dosaggio di un determinato farmaco nei pazienti anziani, ma questo dovrebbe essere associato a monitoraggio terapeutico, se disponibile, specialmente nei casi di principi attivi a basso indice terapeutico.

Alterazioni farmacodinamiche negli anziani

Con l'avanzare dell'età, la risposta individuale ad una dose definita di farmaco può variare a causa di importanti cambiamenti dei processi farmacodinamici. Poiché l'ef-

Anche la farmacodinamica si modifica in maniera significativa con l'età, con cambiamenti variabili da farmaco a farmaco, a carico dell'interazione farmaco-recettore, dei meccanismi di trasmissione post-recettoriale o dei processi omeostatici.

fetto dell'età sulla sensibilità ai farmaci varia in base al principio attivo studiato ed alla risposta misurata, le generalizzazioni sono spesso difficili ed i dati a disposizione sono ad oggi piuttosto limitati.

La modifica del processo farmacodinamico nell'anziano dipende principalmente dalla compromissione dovuta all'invecchiamento di meccanismi omeostatici oppure a variazioni a livello cellulare e recettoriale. L'alterata sensibilità può coesistere o essere indipendente dai cambiamenti farmacocinetici. È probabile che l'anziano richieda degli aggiustamenti di dosaggio a causa delle modifiche farmacodinamiche, anche se la sua farmacocinetica non risulta alterata [10].

Al di là della concentrazione a livello del sito di azione (es. recettori, canali ionici, enzimi, trasportatori), l'entità dell'effetto di un farmaco dipenderà dal numero dei recettori e dall'affinità nell'organo target, dalla capacità delle cellule a rispondere all'occupazione recettoriale (trasduzione del segnale) e dai processi di contro-regolazione atti a preservare l'equilibrio funzionale originale. L'effetto dell'età su numero, attività ed espressione di molti recettori è stata descritta in letteratura [11].

Dal punto di vista cellulare, esistono inoltre altri meccanismi influenzati dal processo dell'invecchiamento, le cui modificazioni possono contribuire ai cambiamenti nella risposta al farmaco. Questi processi includono lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale, l'apoptosi e vari meccanismi genetici.

L'età avanzata comporta una perdita di unità funzionali tempo-dipendente (es. nefroni, neuroni, alveoli) capaci di esplicare attività fisiologiche specifiche che sono caratteristiche dell'organo di cui fanno parte, nonché dalla soppressione di molti dei processi regolatori che si occupano dell'integrazione funzionale tra cellule ed organi. In altre parole viene modificato il mantenimento della omeostasi e può verificarsi facilmente una alterazione di tale omeostasi in condizioni di stress.

L'aumentata suscettibilità all'azione dei farmaci negli anziani risulta spesso la conseguenza di modificazioni di meccanismi omeostatici, quali: ridotta risposta circolatoria ortostatica con aumento del rischio di sincope, cadute e fratture dell'anca; alterata termoregolazione con aumento del rischio di ipertermia ed ipotermia; riduzione dei riflessi laringei; alterazione del meccanismo della sete con conseguente rischio di

Tabella 2 Esempi di farmaci con risposta alterata negli anziani a causa di modifiche farmacodinamiche età-correlate (Modificata da Trifirò et al. [10])

Farmaci	Variazione farmacodinamica	Conseguenza clinica	Raccomandazioni d'uso
Calcio-antagonisti	Alterata risposta dei barocettori nella riduzione della pressione Maggiore effetto soppressivo seno-atriale e prolungamento dell'intervallo PR meno pronunciato	Maggiore effetto ipotensivo, con ipotensione ortostatica e cadute Ridotta frequenza cardiaca (es. diltiazem e verapamil)	Aggiustamento del dosaggio, soprattutto in presenza di farmaci concomitanti che riducono la pressione arteriosa o la frequenza cardiaca
Beta-bloccanti	Alterata trasduzione del segnale dei recettori beta e <i>down-regulation</i> dei recettori beta-adrenergici	Ridotta efficacia dei beta-bloccanti	Titolazione del dosaggio
Anticoagulanti	Aumentata sensibilità al warfarin	Aumento del rischio di emorragie	Usare dosaggi inferiori, evitare la co-somministrazione di farmaci che potenziano il rischio emorragico
Benzodiazepine	Aumentata sensibilità all'azione di alcune benzodiazepine	Maggiore grado di sedazione e alterata performance psicomotoria Maggiore rischio di fratture e cadute	Aggiustamento del dosaggio Prescriverle solo in caso di effettiva necessità
Antipsicotici	Aumentata sensibilità per la probabile alterazione di meccanismi omeostatici e la deplezione della riserva di dopamina	Aumentato rischio di effetti extrapiramidali, anticolinergici, cerebrovascolari e di ipotensione ortostatica	Aggiustamento del dosaggio Prescriverli solo in caso di effettiva necessità

disidratazione; alterata stabilità vascolare con aumentato del rischio emorragico; peggioramento della funzione cognitiva con rischio di disturbi psicotici o esacerbazione della demenza. A causa di queste restrizioni nella "riserva omeostatica", anche effetti collaterali da farmaci generalmente lievi possono avere conseguenze cliniche gravi negli anziani.

Alcune delle alterazioni farmacodinamiche sono accompagnate da ovvie modifiche strutturali dell'organo bersaglio. La maggior parte degli studi sull'argomento hanno rivolto l'interesse alle modifiche rilevabili a livello cardiaco, considerato che le patologie geriatriche coinvolgono spesso il sistema cardiovascolare. È stato rilevato ad esempio che l'invecchiamento produce una ridotta elasticità delle arterie e dell'aorta. Ciò risulta in una pressione arteriosa sistolica più elevata, aumentata pendenza della gittata ventricolare sinistra con possibile ipertrofia ventricolare.

Esistono numerosi esempi di farmaci per i quali si osserva una variazione di risposta nei pazienti geriatrici (**Tabella 2**) [4, 10].

Farmaci che agiscono sul Sistema Nervoso Centrale

Si ipotizza che la maggiore sensibilità ai farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (SNC) sia dovuta a modifiche legate all'età di alcuni meccanismi biochimici che coinvolgono neurotrasmettitori e recettori, cambiamenti ormonali ed alterazioni nella disponibilità di glucosio ed ossigeno dovute alla riduzione del flusso ematico cerebrale. I pazienti anziani sono particolarmente vulnerabili alle reazioni avverse da neurolettici, quali disturbi extrapiramidali, aritmia ed ipotensione ortostatica. Si manifesta inoltre una maggiore sensibilità all'effetto di alcune benzodiazepine; ad esempio la sedazione indotta dal diazepam compare a dosaggi più bassi negli anziani rispetto ai soggetti più giovani. Queste evidenze sono particolarmente importanti da un punto di vista clinico, a causa dell'associazione tra uso di benzodiazepine e rischio di cadute e fratture all'anca negli anziani. Anche gli effetti degli analgesici oppioidi sembrano accentuarsi nei soggetti geriatrici.

Farmaci che agiscono sulla emostasi

Risulta clinicamente rilevante l'osservazione che l'età avanzata determina un aumento di sensibilità agli effetti anticoagulanti del warfarin. Ciò è probabilmente dovuto ad una diminuzione della sintesi dei fattori della coagulazione e all'aumentata clearance della vitamina K. Da un punto di vista clinico l'aumentata sensibilità al warfarin negli anziani è stata associata ad un incremento del rischio di emorragie a valori più bassi di INR rispetto ai soggetti più giovani. L'effetto anticoagulante dell'eparina non sembra invece modificarsi con l'invecchiamento.

Farmaci che agiscono sull'apparato cardiovascolare

Le più importanti differenze farmacodinamiche età-correlate riguardano la ridotta sensibilità ai farmaci beta-adrenergici. Questo peggioramento della risposta nel tessuto vascolare, cardiaco e polmonare potrebbe essere dovuto ad alterazioni del processo di trasduzione del segnale e alla *down-regulation* dei recettori beta-adrenergici [12].

Anche le risposte ai farmaci calcio-antagonisti sembrano variare con l'età avanzata. La somministrazione endovenosa di verapamil, diltiazem o amlodipina è stata associata ad un effetto ipotensivo più pronunciato negli anziani rispetto ai soggetti più giovani. I dati disponibili dimostrano che i pazienti geriatrici sono particolarmente sensibili ai calcio-antagonisti diidropiridinici (es. amlodipina, nifedipina) con effetti transitori e che si normalizzano entro 3 mesi. È stata ipotizzata una risposta ridotta dei barocettori responsabili della regolazione della pressione.

Conclusioni

Negli anziani possono verificarsi poche variazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti, che possono essere così riassunte: 1) ridotta biodisponibilità per alcuni farmaci che vengono assorbiti mediante meccanismi di trasporto attivo; 2) aumento della biodisponibilità di farmaci con elevata clearance epatica e soggetti ad esteso metabolismo di primo passaggio; 3) aumento del volume di distribuzione e dell'emivita di

eliminazione dei farmaci liposolubili. L'attività del sistema enzimatico CYP sembra preservata nei soggetti in buona salute e la variabilità interindividuale nella cinetica di un farmaco è fortemente influenzata da altri fattori concomitanti (es. comorbidità, polifarmacia, interazioni farmacologiche).

Relativamente agli aspetti farmacodinamici, modifiche età-correlate della funzionalità di recettori e di processi trasduzionali possono condizionare in maniera sostanziale la risposta farmacologica. Sono necessari ulteriori studi per valutare le alterazioni farmacodinamiche con un impatto rilevante nella pratica clinica.

Bibliografia

- [1] Coleman JJ. Drugs and the Elderly. In: Andrews EB, Moore, editors. "Mann's Pharmacovigilance. Third Edition". Wiley Backwell. 2014. pp.639-658.
- [2] Tagliatela M. Principi di farmacologia geriatrica. In: Annunziato L, Di Renzo G, editors. "Trattato di Farmacologia". Idelson-Gnocchi. 2014. pp.1596-1606.
- [3] Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*. 2011; 12:601-610.
- [4] Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57:6-14.
- [5] Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging*. 2008; 3:421-430.
- [6] Warren A, Chaberek S, Ostrowski K, et al. Effects of old age on vascular complexity and dispersion of the hepatic sinusoidal network. *Microcirculation*. 2008; 15:191-202.
- [7] Wauthier V, Verbeeck RK, Calderon PB. The effect of ageing on cytochrome p450 enzymes: consequences for drug biotransformation in the elderly. *Curr Med Chem*. 2007; 14:745-757.
- [8] Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57:540-544.
- [9] Bartels AL, Kortekaas R, Bart J, et al. Blood-brain barrier P-glycoprotein function decreases in specific brain regions with aging: a possible role in progressive neurodegeneration. *Neurobiol Aging*. 2009; 30:1818-1824.
- [10] Trifirò G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab*. 2011; 12:611-20.
- [11] McLean AJ, Le Couteur, DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004; 56:163-184.
- [12] Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007; 5:263-303.