

LA TERAPIA FARMACOLOGICA NELL'ANZIANO: LA QUALITÀ DELLA VITA

Drugs and quality of life in the elderly

Luca Serchisu^{1,4}, Giuseppe Bellelli^{2,3,4}

1 Scuola di Dottorato in Neuroscienze, Università degli Studi di Cagliari

2 Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Milano-Bicocca

3 SCC Geriatria AO S. Gerardo, Monza

4 Gruppo di Ricerca Geriatrica, Brescia

Keywords

Elderly

Drugs

Dementia

Pain

Quality of life

Abstract

Quality of life (QOL) is intended as the general well-being of an individual, which is not simply the absence of a disease. QOL is not always easy to assess in elderly subjects. Indeed, the aging process is often characterized by a high level of complexity, which makes the care of older adults particularly challenging. Typically, older adults show the co-occurrence of multiple chronic diseases (comorbidity) and conditions that cannot be ascribed to a specific organ system pathology and have multiple causes (the so-called geriatric syndromes). This high degree of complexity is further complicated by the presence of cognitive and functional impairment. The comprehensive geriatric assessment (CGA) is the designated method to assess all these domains and thus to view the patient as a whole. The CGA can be used to measure the appropriateness of drug prescription. Indeed, it may be used both to define the life prognosis in geriatric patients and to check inappropriate prescription in those taking multiple drugs. At the same time, CGA may be used to detect patients at risk of drugs underprescription. Geriatricians can help physicians to guide this process of care.

Introduzione

La salute intesa secondo la definizione pronunciata dall'OMS nel 1948 ("stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non soltanto assenza di malattia o di infermità") è un obiettivo tanto più distante da raggiungere quanto più avanza l'età dell'individuo: infatti, rispetto al giovane, l'anziano assiste a un progressivo deterioramento delle proprie capacità fisiche, con conseguente riduzione dell'autonomia funzionale e, talora anche del tono dell'umore. La perdita di una posizione attiva nella società complica ulteriormente il processo di invecchiamento, confinando il "vecchio" a un ruolo marginale anche quando gode ancora di buona salute, ad esempio con il pensionamento, ed è ulteriore motivo di disagio e sofferenza. In questo scenario, la qualità di vita (QdV) costituisce un indicatore molto diffuso per valutare la salute nell'individuo anziano ed è ormai considerato un fattore prognostico indipendente di mortalità e morbilità [1, 2]. La definizione di QdV cambia la sua accezione a seconda del contesto: se per gli economisti corrisponde al progresso della società, i medici adoperano il concetto per descrivere il benessere del paziente, facendo riferimento non solo agli aspetti prettamente clinici, ma anche al contesto psicologico, socio-economico e familiare. Per valutare la QdV è necessario investire una quantità importante di tempo, a vantaggio però di un intervento assistenziale più completo e programmato.

La valutazione del paziente anziano

La prima tappa della valutazione è rappresentata dal colloquio anamnestico e dall'esame fisico del paziente: attraverso la visita è pure possibile stabilire l'alleanza

Corrispondenza: Giuseppe Bellelli, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Milano-Bicocca, Via Cadore, 48 - 20900 Monza (MB). E-mail: giuseppe.bellelli@unimib.it

Vista la complessità dei pazienti anziani, la presa in carico geriatrica necessita di un piano di cura integrato, complesso e dinamico per essere efficace. La valutazione multidimensionale (VMD) è lo strumento proposto per mettere a punto tale piano di cura ed evitare di frammentare gli interventi sul piano operativo.

terapeutica per cui l'individuo apprende e accetta la prescrizione medica, rendendo questo primo intervento, oltre che diagnostico, anche di supporto alla terapia. Infatti la comunicazione, anche gestuale attraverso l'esame obiettivo, è di per sé curativa, soprattutto se il paziente è ansioso perché preoccupato per la sua salute [3]. Così la prosecuzione della comunicazione attraverso le visite periodiche di controllo permette di confermare il rapporto di alleanza tra medico e paziente e raggiungere il successo terapeutico. In questo senso, il farmaco è rafforzato nella sua efficacia biochimica dal contesto psicologico, perché il paziente ben seguito è più fiducioso e, quindi, più compliant.

Come seconda tappa è fondamentale servirsi di scale valutative specifiche: la valutazione multidimensionale geriatrica (VMD-G) rappresenta lo strumento più diffuso per la studio della QdV nel soggetto anziano, attraverso l'esame di capacità fisiche e cognitive, tono dell'umore, autonomia nelle attività di vita quotidiana, comorbidità e condizione sociale. Lo scopo della VMD-G è determinare, per mezzo di scale standardizzate e validate, il grado di salute complessiva e la vulnerabilità dell'individuo, al fine di stabilire un piano di trattamento e poi procedere a un programma di follow-up periodico [4]: questo strumento ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alla valutazione clinica tradizionale nel ridurre il tasso di mortalità, istituzionalizzazione, riammissione ospedaliera e progressione della disabilità [5]. Attraverso la VMD-G si rifiuta un approccio semplicistico e sbrigativo, riassumibile con l'assioma "un sintomo, una medicina", ma si prende atto che l'individuo anziano presenta problematiche di varia natura, medica e non, che concorrono a definire il suo stato di salute: l'atto terapeutico non si può quindi confinare alla sola prescrizione farmacologica o all'esecuzione di una procedura interventistica, ma deve essere inquadrato alla luce di un programma di interventi di carattere multidisciplinare e multiprofessionale, ovvero medico, psicologico e socio-assistenziale. La VMD-G presenta l'inestimabile vantaggio di affrontare in maniera sistematica le diverse problematiche che si presentano nel soggetto anziano, in particolare nel paziente complesso e affetto da comorbidità, attraverso una valutazione quantitativa ripetibile nel tempo: questo strumento limita il rischio di sottostimare o sovrastimare determinate problematiche che influenzano notevolmente la QdV, quali il dolore, l'umore, il sonno, lo stato cognitivo, e pone in evidenza le problematiche legate alla disabilità e alla polifarmacoterapia. La VMD-G è dunque in grado di leggere l'eterogeneità della complessità biologica dell'individuo e di coglierne le ripercussioni sulla qualità della vita. Ripetuta nel tempo, essa permetterà di definire la corretta strategia per trattare le problematiche in maniera esaustiva e sistematica e porre al centro i bisogni del paziente. Un *assessment* rigoroso -anche quando sembra difficile o senza speranza- è garanzia di rispetto per ogni singola persona e indicazione di ottimismo sulle potenzialità dell'anziano e sulle sue possibilità di rispondere in modo significativo ad un progetto di "care" [6].

L'anziano e il dolore

Il dolore cronico persistente è un problema molto diffuso tra gli over-60 e spesso è tale da interferire negativamente sulla percezione del proprio stato di salute.

Il dolore cronico è un sintomo ad altissimo impatto sulla QdV, in quanto interferisce sulle attività quotidiane e sull'igiene del sonno, aumenta il rischio di depressione del tono dell'umore e riduce le capacità di esercizio fisico [7]. La sua prevalenza è stimata in valori superiori a 25-30% nella popolazione adulta e aumenta esponenzialmente nella popolazione anziana [8, 9]. In Italia la Legge 38 del 2010 ha posto notevole attenzione su questo sintomo, regolamentando comportamenti e scelte che fino ad allora erano di preminente discrezione medica: tra le novità, è significativa l'introduzione dell'obbligo di istituire all'interno della cartella clinica una scheda di monitoraggio del dolore e delle relative terapie praticate.

Eppure, nonostante la nuova normativa imponga un approccio sistematico al problema, persiste il rischio di una sottostima del sintomo, soprattutto nel soggetto anziano con deficit cognitivo: il paziente tende a non lamentarsi del problema perché non sempre capace di esprimerlo nel modo tradizionale (cioè mediante la comunicazione verbale) o a causa di fattori culturali che gli impongono negazione del sintomo e abnegazione [10]. Inoltre l'assunzione di una politerapia è ulteriore motivo di timore nei confronti dei farmaci analgesici tanto da parte del paziente e del familiare, quanto da parte medica: i medici talora preferiscono concentrare la propria attenzione sulle terapie di

supporto indicate per i sintomi associati, quali la depressione del tono dell'umore e l'insonnia, trascurando il sintomo prevalente. D'altro canto è anche presente il rischio di un'overstima del problema. Alcuni pazienti trattati per tempi più o meno lunghi con farmaci analgesici vengono svezziati molto lentamente (o addirittura mai) dalla terapia in atto, con conseguenze sul profilo clinico e cognitivo. Come noto, infatti, alcuni farmaci antalgici (specie gli oppiacei, se assunti a dosi sostenute e per periodi prolungati) possono avere ripercussioni sul versante psichico (confusione mentale) e somatico (ad esempio stipsi) soprattutto in pazienti a rischio [11, 12].

I farmaci analgesici più prescritti, sia a livello territoriale sia a livello ospedaliero, sono gli antinfiammatori non steroidei (FANS), nonostante l'alta incidenza di effetti avversi, soprattutto di tipo nefrologico e gastroenterologico, dovrebbe indurre a limitare il loro utilizzo solo per trattamenti di durata limitata e per sintomatologie acute [13]. L'introduzione degli inibitori selettivi delle ciclossigenasi 2 (COXIB) non ha prodotto una soluzione alla ricerca di un farmaco antinfiammatorio ideale: infatti, a fronte di un minore rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto ai FANS, l'aumento del rischio di effetti avversi di tipo cardiovascolare ne limita comunque la prescrizione [14]. I farmaci antinfiammatori non steroidei, selettivi e non selettivi, sono utilizzati spesso al di fuori del controllo medico, in modo eccessivo ed erroneo, e per questo sono tra le principali cause di ricovero per reazione farmacologica avversa nella popolazione geriatrica [15]. Sebbene rappresentino un presidio terapeutico fondamentale nelle patologie osteoarticolari ed infiammatorie croniche, la loro scelta dovrebbe essere subordinata al paracetamolo e limitata ai periodi di maggiore acuzia della sintomatologia [16].

Allo stesso modo, l'utilizzo di corticosteroidi andrebbe limitato alla terapia adiuvante e a una breve durata. I noti effetti collaterali (surrenali, ossei, infettivologici, gastroenterologici, cutanei, elettrolitici, ecc.) devono indurre a un'attenta prescrizione solo in condizioni sostenute da una flogosi significativa, come le neuropatie da intrappolamento o la polimialgia reumatica.

Il recente interesse verso la terapia del dolore è associato a una crescente prescrizione di oppiacei, in quanto percepiti meno dannosi rispetto ai FANS, e ad un conseguente aumento degli effetti collaterali correlati a questi farmaci. L'insorgenza di sedazione, nausea, vomito, costipazione, vertigini inducono a sospendere la terapia, così come deve essere preso in considerazione l'aumentato rischio di depressione respiratoria e tolleranza e lo sviluppo, seppur raro, di dipendenza fisica [17, 18]. Il trattamento con oppiacei nel dolore non oncologico è supportato da scarse evidenze di efficacia [19]. L'indicazione al trattamento deve quindi essere successiva a un'attenta valutazione: nel dolore oncologico, in cui è attesa una progressione del sintomo, è consigliato di iniziare il trattamento con basse dosi di oppioidi forti, piuttosto che con oppioidi deboli o altre classi farmacologiche [20]; invece nel dolore osteoarticolare, così come nel dolore neuropatico, gli oppiacei dovrebbero essere considerati una seconda scelta, successiva al fallimento della terapia antinfiammatoria e delle altre terapie specifiche per la patologia in atto [21].

L'anziano e le sindromi geriatriche: la demenza e il deterioramento cognitivo

Le sindromi geriatriche sono differenti dalle sindromi tradizionali e rappresentano la manifestazione clinica più palese della fragilità e vulnerabilità del soggetto anziano.

Nell'anziano con deterioramento cognitivo si determina la perdita di funzioni che sono fondamentali per l'autonomia dell'individuo e la QdV, quali la memoria, l'attenzione, il linguaggio, le abilità prassiche, le capacità visuo-spaziali, le funzioni esecutive. Nella malattia di Alzheimer, generalmente la memoria è il primo dominio cognitivo a essere colpito dal deterioramento. La perdita dei ricordi è inizialmente graduale e subdola, seppure la storia naturale della malattia vari notevolmente a seconda del paziente. In genere nell'individuo che svolge attività ad elevato contenuto intellettuale e con un buon livello di istruzione il problema assume rilevanza clinica precocemente, in quanto anche un lieve deficit mnemonico interferisce con lo svolgimento delle attività quotidiane. In questa fase l'intervento farmacologico ha le maggiori probabilità di successo, riducendo la sintomatologia e ritardando la progressione della malattia. I farmaci attualmente indicati nel trattamento della demenza sono gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE-I) (rivastigmina, galantamina, donepezil) e la memantina, un antagonista non competitivo del recettore per l'N-

metil-D-aspartato (NMDA): essi sono dispensati dal Sistema Sanitario Nazionale e la prescrizione è subordinata alla diagnosi e alla compilazione di un piano terapeutico da parte delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA). Il deficit cognitivo deve essere valutato attraverso il *Mini Mental State Examination* (MMSE) secondo Folstein. Gli AChE-I sono indicati nella demenza lieve e moderata (MMSE 26-10) mentre la memantina può essere prescritta solo nella demenza moderata (MMSE 20-10). Sebbene il meccanismo di azione di questi farmaci non intervenga direttamente sui processi patogenetici che determinano la morte neuronale, il loro utilizzo si associa a un miglioramento delle scale di valutazione cognitiva somministrate ai pazienti con deficit cognitivo [22]. Non è chiaro però se il miglioramento dei punteggi nei test psicometrici corrisponda a un miglioramento della QdV di questi pazienti e dei loro familiari, anche se è ragionevole pensarlo [23-25]. Infatti, gli studi hanno dimostrato che, in circa un terzo dei casi, la risposta è più che soddisfacente, e che tanto prima si inizia il trattamento e tanto maggiori sono le dosi di farmaco che si riescono a somministrare, tanto maggiore è l'effetto sui sintomi cognitivi e comportamentali [26-29]. Sulla base dei risultati di vari studi e metanalisi si ritiene che la terapia con AChE-I o memantina sia in grado di ritardare mediamente di circa un anno la progressione del deficit cognitivo [22, 31, 32]. Ciò non è irrilevante se si pensa che in molti casi un anno di malattia, soprattutto nelle persone molto anziane, fa la differenza tra l'istituzionalizzazione ed il mantenimento al domicilio della persona affetta da demenza [32]. Il farmaco deve essere proseguito per tutta la vita e, possibilmente, mai sospeso; infatti la sospensione è associata, in molti casi, a un rapido decadimento dello stato cognitivo o una modificazione dei sintomi comportamentali, con conseguente impatto sulla QdV. Per questa ragione, in alcuni pazienti può rendersi necessario proseguire la prescrizione anche quando viene meno l'indicazione al trattamento (MMSE <10), per via dell'avanzamento della malattia. Nonostante gli studi che ne testimoniano l'utilità, tali farmaci sono largamente sottoutilizzati nella pratica clinica. Varie sono le ragioni in proposito. Da un alto vi è l'idea che essi non siano efficaci, contrariamente a quanto dimostrato [31-33]. Vi è anche un certo ageismo, ancora diffuso nella classe medica, in base al quale alcune terapie farmacologiche nel soggetto anziano non siano giustificate proprio in funzione dell'età. Infine, si temono gli effetti collaterali. Gli AChE-I infatti possono determinare reazioni avverse di tipo gastrointestinale (dispepsia, nausea, diarrea, emorragie digestive), cutaneo (dermatiti per le somministrazioni transdermiche), neurologico (cefalea, vertigini, insonnia), cardiologico (alterazioni del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa sistemica), urinario (disturbi della minzione) mentre la memantina può causare allucinazioni, confusione, vertigini, cefalea e affaticamento. La scadenza dei brevetti, dal 2012 per gli anticolinesterasici e dal 2013 per la memantina, e la conseguente riduzione dei costi non ha granché favorito un maggiore utilizzo di questi farmaci. Probabilmente pesa il fatto che i pazienti che assumono queste terapie dovrebbero essere periodicamente rivalutati da medici esperti nella gestione dei pazienti affetti da demenza e ciò talora costituisce una pregiudiziale per il medico di medicina generale e/o la famiglia. A questo proposito, uno studio italiano ha dimostrato che il beneficio che si ottiene dalla somministrazione degli AChE-I è correlato alla propensione del medico prescrittore a valutare e farsi carico anche della comorbilità e di aspetti clinici non strettamente legati al deficit cognitivo dei pazienti [34], suggerendo, a differenza di quanto si potrebbe pensare, che le Unità Valutative Alzheimer (UVA), i luoghi deputati alla prescrizione dei medicinali in Italia, possano essere centri di riferimento clinico per i pazienti affetti da demenza e non solo dispensatori di farmaci. L'importanza che tali farmaci vengano gestiti in ambienti specialistici e con adeguata esperienza clinica nel trattamento delle demenze è stata recentemente riconosciuta dall'*American Geriatrics Society* che raccomanda di non prescrivere Inibitori delle Colinesterasi senza una periodica valutazione cognitiva e degli effetti avversi [11]. Allo stesso tempo è fondamentale una valutazione globale della terapia dell'anziano con demenza, individuando le molecole che determinano un reale beneficio sulla QdV del paziente e sospendendo i farmaci considerati non necessari. Nelle fasi avanzate della demenza il problema assume una connotazione completamente differente. Il rischio non è tanto quello del sottoutilizzo dei farmaci, che pure è

presente per alcune specifiche terapie, quanto di un eccessivo e spesso ingiustificato utilizzo. Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato che proprio i pazienti con demenza in fasi avanzate ricevono, negli ultimi mesi della propria vita, un uso sproporzionato di terapie mediche e sono esposti a molteplici (ed invasive) procedure diagnostiche [35-37]. Curiosamente non vengono riconosciuti e curati sintomi come il dolore (sono numerosi gli studi che attestano che la sintomatologia algica è sottotrattata nei pazienti anziani dementi che subiscono intervento chirurgici [38, 39], mentre vengono mantenute terapie salvavita e di prevenzione primaria e/o secondaria (come ACE-inibitori e statine) in soggetti con una prognosi *quoad vitam* inferiore ai 6 mesi [40, 41]. Ancora, non è infrequente che vengano intraprese procedure come il posizionamento di Protesi EndoGastrica (PEG) in soggetti con demenza terminale, senza che vi sia una valutazione preventiva di come tali prassi condizionino la QdV del paziente (e dei propri familiari). Anche in relazione a questi problemi l'*American Geriatrics Society* ha disposto delle raccomandazioni per evitare uno uso acritico e non ragionato di terapia e procedure [11].

L'anziano e le sindromi geriatriche: la depressione

L'incidenza della depressione cresce in modo preoccupante soprattutto negli uomini anziani che, oltre ad essere depressi, vivono da soli e sono portatori di patologie organiche invalidanti.

L'inquadramento diagnostico della depressione nell'anziano è spesso ostacolato dal pregiudizio che un ridotto tono dell'umore accompagni il normale processo dell'invecchiamento. Allo stesso modo del dolore, l'anziano e il suo *cargiver* ammettono con difficoltà il problema, ancor più se gli sono proposti percorsi di cure specialistiche. Un altro problema d'interesse medico riguarda la classificazione diagnostica: frequentemente nel paziente geriatrico c'è maggiore difficoltà ad applicare i criteri del DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), in quanto la sintomatologia predominante si caratterizza per la comparsa dei segni somatici, quali insonnia, dolore e iporessia. D'altro canto l'anziano vive quotidianamente esperienze che possono costituire un fattore di innesco della depressione, quali il decadimento delle capacità fisiche e cognitive, la perdita di un ruolo sociale attivo e dell'autonomia, il lutto, le malattie: di conseguenza è fondamentale fare una buona diagnosi differenziale tra una sindrome depressiva e un episodio di tristezza, ovvero un'emozione fisiologica che si caratterizza per la durata limitata, la costante presenza di fattori scatenanti e la gravità comparabile all'entità dell'evento causale.

Negli ultimi due decenni i tassi complessivi di diagnosi e cura della depressione sono aumentati progressivamente, con maggiore uso di farmaci antidepressivi e minore ricorso alla psicoterapia: in particolare gli anziani con sintomatologia depressiva meno grave, in genere associata a una malattia cronica (cardiologica, pneumologica, oncologica, ecc.), sono spesso sottoposti a una terapia farmacologica per la quale non esiste una chiara evidenza di efficacia [42]. In queste forme, infatti, è bene definire meglio l'associazione con la patologia somatica, in quanto un miglior controllo dei sintomi della malattia somatica produce benefici anche sul tono dell'umore. Viceversa, in altre condizioni, come ad esempio la cardiopatia ischemica, un trattamento tempestivo della depressione produce un migliore decorso anche della malattia cardiologica e un minore rischio di recidiva [43].

Nell'anziano la scelta dell'antidepressivo deve essere individuale, sulla base del miglior profilo di efficacia e del minor rischio di interazioni con altri farmaci. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono farmaci di prima linea e sono considerati sicuri anche nel paziente complesso: la bassa attività anticolinergica li rende ben tollerati anche nel paziente cardiopatico, seppure persista il rischio di prolungamento dell'intervallo QT; l'attività sull'asse serotoninergico dovrebbe favorire migliori performance cognitive [44, 45]. Tuttavia gli SSRI non sono esenti da effetti collaterali, come nausea, xerostomia, insonnia, sonnolenza, agitazione, eccessiva sedazione, diarrea e disfunzioni sessuali, e possono essere causa di iponatriemia secondaria a inappropriata secrezione di ormone antidiuretico. Citalopram, escitalopram, sertralina, venlafaxina, mirtazapina e bupropione sono tra le molecole considerate più sicure per via del basso rischio di interazioni farmacologiche. Classi farmacologiche meno recenti, come i triciclici e gli inibitori delle monoaminoossidasi (MAO), sono invece da considerarsi solo come seconda scelta a causa del basso profilo di sicurezza [46, 47].

L'anziano e i disturbi del sonno

Le persone anziane soffrono di disturbi del sonno molto più frequentemente rispetto ai giovani adulti, le donne in percentuale maggiore rispetto agli uomini.

Diversamente da quanto comunemente ritenuto, in età geriatrica il sonno non presenta importanti differenze rispetto all'età adulta: infatti la durata e l'architettura tendono a modificarsi di poco con l'avanzare dell'età, mentre la qualità del sonno tende gradualmente a ridursi. La prevalenza dell'insonnia è comunque maggiore negli anziani rispetto agli adulti sotto i 65 anni, così come la sonnolenza diurna e la roncopia cronica: considerando però gli indici di comorbidità, la prevalenza dei disturbi del sonno si riduce fortemente negli anziani sani, mentre aumenta nei pazienti affetti da comorbidità [48]. L'insonnia è infatti associata a umore depresso, sintomi respiratori, disabilità fisica e peggiore percezione del proprio stato di salute: pertanto il miglioramento delle condizioni di salute e il trattamento delle comorbidità riduce la presenza di disturbi del sonno [49]. Allo stesso modo, alcuni farmaci somministrati per la cura delle comorbidità possono influenzare il ciclo del sonno: ad esempio beta-bloccanti, diuretici, broncodilatatori, corticosteroidi e decongestionanti nasali possono essere causa di insonnia, mentre ipnotici, antistaminici, antidepressivi e dopamino-agonisti possono determinare sonnolenza diurna; inoltre vanno considerate altre sostanze assunte in quantità eccessive, quali l'alcol, la caffeina e la nicotina.

L'insonnia è più spesso legata alle condizioni associate all'età piuttosto che all'età in sé [50]: la cura delle comorbidità deve essere il primo obiettivo terapeutico, in particolare dei sintomi più debilitanti come la dispnea e il dolore; è fondamentale poi la rimozione delle cause ambientali, con una gestione oculata dell'illuminazione notturna e dei rumori soprattutto nelle strutture sanitarie, dove i disturbi del sonno sono ancora più frequenti [51].

Nonostante i disturbi del sonno nell'anziano siano molto diffusi e determinino un impatto rilevante sulla QdV, la loro cura è molto spesso trascurata o mal gestita: pochi medici eseguono una valutazione sistematica del sonno durante la visita generale e intervengono solo in seguito a una specifica richiesta da parte del paziente. Le conseguenze della sottovalutazione di questi sintomi sono rappresentate dall'incremento delle cadute, la maggiore presenza di ansia e depressione, il decadimento delle capacità fisiche e cognitive e l'aumento della mortalità [48, 51, 52]. Tuttavia anche un trattamento inadeguato e parziale espone agli stessi rischi.

Le benzodiazepine sono i farmaci ipnotici più prescritti, in quanto considerati sicuri per il loro profilo di tollerabilità ed efficacia: tra i loro effetti avversi è riportato aumento del rischio di deterioramento cognitivo, disordini psicomotori (atassia, cadute, fatigue, etc.), tumori, polmoniti e altri processi infettivi, che sono causa di incremento della mortalità [53]. L'efficacia è in genere limitata al solo trattamento a breve termine dell'insonnia, in quanto aumentano la durata totale del sonno e riducono i tempi di addormentamento e i risvegli notturni. L'assunzione cronica può invece determinare lo sviluppo di tolleranza già dopo poche settimane per l'effetto sedativo e anticonvulsivante, a differenza dell'azione ansiolitica e amnesica che sembra esserne esente [54]. Il paziente, però, tende ad abituarsi al farmaco, soprattutto per l'iniziale rapidità d'azione, e la brusca sospensione può associarsi a insonnia *rebound*, ansia, allucinazioni, depressione, convulsioni e delirio. La sospensione deve quindi essere graduale e, se possibile, accompagnata da un supporto psicologico. Anche i farmaci "Z non benzodiazepine" (Zolpidem, Zopiclone, Zaleplon) espongono agli stessi effetti avversi delle benzodiazepine, seppure la tolleranza e l'insonnia *rebound* si verificano più raramente. Altri farmaci ipnotici, come i barbiturici, sono considerati obsoleti e ad alto rischio di dipendenza e tossicità. Recentemente uno statement dell'*American Geriatric Society* ha rimarcato il rischio associato alla somministrazione cronica di benzodiazepine e farmaci "Z non benzodiazepine", sconsigliandone la somministrazione come farmaci di prima scelta nei pazienti anziani [55]. Antidepressivi con azione sedativa, quali amitriptillina, mirtazapina e trazodone, sono indicati nei casi di insonnia associata a depressione. Altre molecole, come la valeriana e la melatonina, sono usate comunemente per la regolarizzazione dei cicli sonno-veglia anche se non registrate come farmaci; tuttavia la loro assunzione aumenta il rischio di interazioni farmacologiche, pertanto è bene evitarne l'autosomministrazione.

In conclusione l'utilizzo degli ipnotici andrebbe limitato ai casi di insonnia primaria e dovrebbe essere sotto attento controllo medico, al fine di evitare l'abuso di medicinali:

il farmaco dovrebbe essere somministrato al minimo dosaggio efficace per un tempo breve, possibilmente con una somministrazione intermittente (ogni due o tre giorni) piuttosto che continua.

Prevenzione cardiovascolare e qualità di vita: il caso delle statine

Nella popolazione geriatrica esiste un'alta prevalenza e incidenza delle malattie dell'apparato cardiovascolare (MCV), in particolare l'infarto miocardico acuto e l'*ictus cerebri*: l'80% dei pazienti deceduti per MCV sono in età senile e una politica sanitaria di prevenzione sugli ultrasessantacinquenni ha un impatto significativo sull'epidemiologia di queste malattie. L'eliminazione o il controllo dei principali fattori di rischio modificabili, quali il fumo di sigaretta, la sedentarietà, l'obesità, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia e il diabete mellito, restano i principali bersagli su cui concentrare l'azione terapeutica. Tuttavia ogni prescrizione, farmacologica e non farmacologica, richiede un'attenta valutazione delle peculiarità legate allo stato del paziente per capire se sia meglio "fare" o "non fare", considerando gli effetti sulla sua QdV. Infatti è lecito chiedersi se ha senso invitare un novantenne a smettere di fumare o a ridurre il proprio peso corporeo, visto che la prospettiva di vita è ormai ridotta. L'attività fisica, seppure da consigliare ad ogni età, richiede discrete condizioni a livello cardiorespiratorio e osteomuscolare, non sempre presenti nel paziente anziano. Così, uno stretto controllo delle glicemie nelle decadi più avanzate aumenta il rischio di ipoglicemie e pertanto sono indicati target terapeutici meno rigidi [56]. Anche il controllo dell'ipertensione arteriosa cambia significato in età geriatrica, in quanto un abbassamento aggressivo dei valori pressori potrebbe avere uno scarso beneficio e aumenterebbe il rischio degli effetti avversi legati alla terapia farmacologica [57], anzitutto le cadute legate all'ipotensione ortostatica. Allo stesso modo, l'indicazione a un trattamento per le dislipidemie nel soggetto ultraottantenne va attentamente valutata alla luce dei rischi e dei benefici. Lo studio PROSPER (*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) mise in evidenza per la prima volta che, anche negli anziani (di età compresa tra 70 e 82 anni) con storia di fattori di rischio per MCV, le statine riducono il rischio di ictus e infarto del miocardio. Allo stesso tempo, però, è stato evidenziato che le statine non riducono la mortalità per tutte le cause e non apportano benefici nel deficit cognitivo. Nel soggetto ultraottantenne le evidenze dell'efficacia della prevenzione per MCV sono molto limitate [58], per cui la scelta di introdurre la statina è delegata all'esperienza del clinico. Gli effetti avversi più comuni si manifestano a livello metabolico, renale, epatico, muscolo scheletrico e cognitivo. Le interazioni farmacologiche sono spesso sottovalutate, anche quando il paziente assume una politerapia: l'interazione con i citocromi P450, comune a numerose statine a eccezione della rosuvastatina e della pravastatina, determina incremento dell'attività ipocolesterolemizzante delle molecole, ma soprattutto degli effetti collaterali, causa di deterioramento della QdV. Le mialgie sono considerate tra le reazioni avverse più frequenti e possono complicarsi dando luogo a miositi e rabdomiolisi. Il medico e lo stesso paziente, talvolta, faticano a metterle in relazione con il farmaco, soprattutto quando insorgono durante il corso di una terapia cronica piuttosto che in fase iniziale, e le attribuiscono alle altre comorbidità. Un altro effetto avverso a rischio di sottovalutazione è il deficit di memoria, segnalato anche dall'FDA (*Food and Drug Administration*) nel 2013 attraverso un'informativa [59] ed evidenziato in alcuni studi osservazionali [37, 59-61]. Poiché le statine sono comunemente considerate ben tollerate, è alto il rischio di sottostimare gli effetti avversi: pertanto il medico dovrebbe considerare l'eziologia farmacologica e indagare attraverso domande specifiche la presenza di sintomi suggestivi di intolleranza, che potrebbero richiedere la rivalutazione del trattamento. Infine il paziente dovrebbe essere coinvolto nella decisione di introdurre un nuovo farmaco per una terapia a lungo termine che non apporta benefici immediati.

Considerazioni conclusive

L'uso dei farmaci nell'anziano, e più in generale la prescrizione terapeutica, rappresentano certamente uno degli argomenti più controversi della discussione scientifica e della politica sanitaria. Le differenti conclusioni cui sono pervenuti gli studiosi rispecchiano la complessità dell'argomento che si caratterizza per aspetti contraddittori e di estrema incertezza.

La scelta del trattamento farmacologico nel paziente anziano non può essere costruita soltanto sulla conoscenza soggettiva del medico, ma deve continuamente essere riaggiornata, tenendo in conto le evidenze scientifiche più recenti; allo stesso tempo il medico deve saper modulare le proprie conoscenze in ragione dei differenti obiettivi di cura.

La scelta del trattamento farmacologico nel paziente anziano è un intervento di estrema responsabilità umana e sociale e di elevata complessità tecnica [3]. È di estrema responsabilità perché non può essere costruita soltanto sulla conoscenza soggettiva del medico, ma deve continuamente essere riaggiornata, tenendo in conto le evidenze scientifiche più recenti. Nello stesso tempo è un intervento di elevata complessità tecnica perché il medico che la compie deve saper modulare le proprie conoscenze in ragione dei differenti obiettivi di cura. Questi possono essere il rallentamento della storia naturale e quindi il prolungamento della vita (agendo sui meccanismi biologici che determinano l'evoluzione strutturale di organi e tessuti), un effetto sull'autonomia, o ancora il controllo dei sintomi (che permette una miglior qualità di vita). Si deve ricordare che la definizione dell'*outcome* dipende anche dalle scelte del paziente, compiute sulla base delle indicazioni di un medico capace di dialogare in scienza e coscienza con chi spesso è privo delle necessarie informazioni tecniche e della serenità psicologica per arrivare ad una decisione che riesca ad interpretarne le opzioni di fondo e a valutare la qualità della vita. Optare senza speranza di successo per l'aumento della durata della vita potrebbe sottrarre al paziente un trattamento che riduce la sofferenza, così come al contrario, optare per il controllo dei sintomi potrebbe impedire un trattamento importante *quoad vitam*. L'atto della cura è dunque un processo complesso che richiede "emozione e compassione, passione e pazienza, scienza e cultura" [3]: la QdV rappresenta un obiettivo primario nell'ambito del nostro intervento medico sul paziente geriatrico, soprattutto quando il nostro intervento più che sulla patogenesi è diretto al controllo dei sintomi.

È necessario uno standard di cura elevato, un approccio *evidence-based* che tuttavia sia capace di tenere in considerazione nello specifico paziente controindicazioni, dosaggi, possibili interazioni ed *outcome*, sia fausti che infausti. Un compito certamente complesso, ma non per questo impossibile.

Bibliografia

- [1] Bowling A, Grundy E. Differentials in mortality up to 20 years after baseline interview among older people in East London and Essex. *Age Ageing*. 2009; 38:51-5.
- [2] Bilotta C, Bowling A, Nicolini P, et al. Older People's Quality of Life (OPQOL) scores and adverse health outcomes at a one-year follow-up. A prospective cohort study on older outpatients living in the community in Italy. *Health Qual Life Outcomes*. 2011; 9:72.
- [3] Trabucchi M. Il vecchio e le medicine. Edizioni Panorama della Sanità. 2013.
- [4] Rubenstein LZ, Stuck AE, Siu AL, et al. Impact of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: overview of the evidence. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39:8S-16S.
- [5] Van Craen K, Braes T, Wellens N, et al. The effectiveness of inpatient geriatric evaluation and management units: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58:83-92.
- [6] Bellelli G, Trabucchi M. Riabilitare l'anziano: Teoria e strumenti di lavoro. Carocci. 2009
- [7] Williamson GM, Schulz R. Pain, activity restriction, and symptoms of depression among community-residing elderly adults. *J Gerontol*. 1992; 47:P367-72.
- [8] Harald Breivik, Elon Eisenberg, O'Brien T, et al. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Health Public*. 2013, 13:1299.
- [9] Brochet B, Michel P, Barberger-Gateau P, et al. Population-based study of pain in elderly people: a descriptive survey. *Age Ageing*. 1998, 27: 279-284.
- [10] Landi F, Onder G, Cesari M, et al. Pain management in frail, community-living elderly patients. *Arch Intern Med*. 2001; 161:2721-4.
- [11] AGS Choosing Wisely Workgroup. American Geriatrics Society identifies another five things that healthcare providers and patients should question. *JAGS*. 2014; 62:950-960.
- [12] Bellelli G, Morandi A, Trabucchi M. The meaning of delirium. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:597-9.
- [13] Gianni W, Madaio RA, Di Cioccio et al. Prevalence of pain in elderly hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010; 51:273-6.
- [14] Hariforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16:821-47.
- [15] Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf*. 2008; 31:545-56.
- [16] Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:669-81.
- [17] Benjamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008; 11:S105-120.
- [18] Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; CD006605.
- [19] Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Opioids for chronic noncancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *Journal of Pain*. 2009; 10:113-130.
- [20] ESMO Guidelines Working Group, Jost L. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol*. 2009; 20:170-3.
- [21] De Leon-Casasola OA. Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing. *Am J Med*. 2013; 126:S3-11
- [22] Lancotot KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003; 169:557-64.

- [23] AD2000 Collaborative Group. Long term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double blind trial. *Lancet*. 2004; 363:2105.
- [24] Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2012; 16:1-470.
- [25] Wimo A, Winblad B, Stöfler A, et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21:327.
- [26] Burns A, Rossor M, Hecker J, et al. The Effects of Donepezil in Alzheimer's Disease – Results from a Multinational Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999; 10:237-244.
- [27] Small G & Bullock R. Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; 7:177-84.
- [28] Darreh-Shori T, Almkvist O, Guan ZZ, et al. Sustained cholinesterase inhibition in AD patients receiving rivastigmine for 12 months. *Neurology*. 2002; 59:563-572.
- [29] Backchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis*. 2007; 11:471-9.
- [30] Doraiswamy PM, Krishnan KR, Anand R, et al. Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26:705-12.
- [31] Kadaszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*. 2005; 331:321-7.
- [32] Wattmo C, Wallin AK, Londo E, et al. Risk factors for nursing home placement in Alzheimer's disease: a longitudinal study of cognition, ADL, service utilization, and cholinesterase inhibitor treatment. *Gerontologist*. 2011; 51:17-27
- [33] Lanctot KL, Herrmann N, LouLou MM. Correlates of response to acetylcholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci*. 2003; 28:13-26.
- [34] Bellelli G, Lucchi E, Minicuci N, et al. Results of a multi-level therapeutic approach for Alzheimer's disease subjects in the "real world" (CRONOS project): a 36-week follow-up study. *Aging Clin Exp Res*. 2005; 17:54-61.
- [35] Tjia J, Givens J. Ethical framework for medication discontinuation in nursing home residents with limited life expectancy. *Clin Geriatr Med*. 2012; 28:255-72.
- [36] Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med*. 2009; 361:1529-38.
- [37] Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014; 12:51.
- [38] Feldt KS, Ryden MB, Miles S. Treatment of pain in cognitively impaired compared with cognitively intact older patients with hip-fracture. *J Am Geriatr Soc*. 1998; 46:1079-85.
- [39] Morrison RS, Siu AL. A comparison of pain and its treatment in advanced dementia and cognitively intact patients with hip fracture. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 19:240-8.
- [40] Silveira MJ, Segnini Kazanis A, Shevrin MP et al. Statins in the last six months of life: a recognizable life-limiting condition does not decrease their use. *J Pall Med* 2008; 11:685-693.
- [41] Lewis EF. End of life care in advanced heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011; 13:79-89.
- [42] Akincigil A, Olsson M, Walkup JT, et al. Diagnosis and treatment of depression in older community-dwelling adults: 1992-2005. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59:1042-51.
- [43] Chauvet-Gélinier JC, Trojak B, Vergès-Patois B, et al. Review on depression and coronary heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013; 106:103-10.
- [44] Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*. 2013; 346:f288.
- [45] Cowen P, Sherwood AC. The role of serotonin in cognitive function: evidence from recent studies and implications for understanding depression. *J Psychopharmacol*. 2013; 27:575-83.
- [46] Wiese BS. Geriatric depression: The use of antidepressants in the elderly. *BCM J*. 2011; 53:341-347.
- [47] Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011; 343:d4551.
- [48] Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Med*. 2009; 10:S7-11.
- [49] Foley DJ, Monjan A, Simonsick EM, et al. Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep*. 1999; 22:S366-S372.
- [50] Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep disturbances in nursing homes. *J Nutr Health Aging*. 2010; 14:207-11.
- [51] Potvin O, Lorrain D, Belleville G, et al. Subjective sleep characteristics associated with anxiety and depression in older adults: a population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014; [Epub ahead of print].
- [52] Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, et al. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2010; 33:585-92.
- [53] Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014; 348:g1996.
- [54] Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA(A) Receptor Modulators? *Adv Pharmacol Sci*. 2012; 2012:416864(ID).
- [55] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60:616-31.
- [56] Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab*. 2011; 37:S27-38.
- [57] Laubscher T. Hypertension in the elderly New blood pressure targets and prescribing tips. *Canadian Family Physician*. 2014; 60:453-456.
- [58] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32:1769-818.
- [59] Stone NJ, Intwala S, Katz D. Statins in Very Elderly Adults (Debate). *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62:943-5.
- [60] Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005; 293:1348-58.
- [61] Mandas A, Congiu MG, Abete C, et al. Cognitive decline and depressive symptoms in late-life are associated with statin use: evidence from a population-based study of Sardinian old people living in their own home. *Neurol Res*. 2014; 36:247-54.