

### SEZIONE 3: SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

# Politerapia e polifarmacia nell'anziano con scompenso cardiaco cronico

Nicola Ferrara<sup>1</sup>, Pierfranco Terrosu<sup>2</sup>, Giuseppe Zuccalà<sup>3</sup>, Alberto Corsini<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi "Federico II", Napoli, e Fondazione S. Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Telese Terme (BN)

<sup>2</sup>UO Cardiologia, Ospedale SS. Annunziata, Sassari

<sup>3</sup>Dipartimento di Gerontologia e Geriatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi, Milano

Population aging is associated with an increasing prevalence of chronic diseases (including chronic heart failure) and comorbidities (the presence of one or more diseases in addition to an index disease, potentially contributing to disability) which, in turn, expands the need for healthcare services. Therefore, the already elevated costs in the National Health Services are expected to rise further over the next decades, along with increasing aging of the population. This epidemiologic trend is responsible for the increasing occurrence of polytherapy (multiple medications prescribed to an individual patient) and polypharmacy (multiple medications not directly prescribed by a physician). Owing to often unpredictable interactions, polytherapy and polypharmacy are associated with higher risk of adverse drug reactions with increased mortality and hospitalizations that contribute to increase direct and indirect National Health Services costs. Physicians, patients and caregivers should be instructed in strategies aimed at reducing adverse drug reactions while maintaining optimal management of conditions that, such as chronic heart failure, are at high risk of death, functional impairment and deteriorated quality of life. Strategies consist of a variety of interventions, such as reducing inappropriate medication prescriptions and number of medications and doses taken, avoiding drugs with greater potential of interactions, and increasing patient adherence.

**Key words.** Chronic heart failure; Drug interactions; Drug polytherapy; Patient adherence; Polypharmacy.

G Ital Cardiol 2013;14(3 Suppl 1):46S-51S

L'invecchiamento della popolazione<sup>1,2</sup> sta comportando un aumento della prevalenza delle malattie cronicodegenerative (incluso lo scompenso cardiaco cronico, SCC) ed un importante incremento della comorbidità, già trattata in dettaglio in altro capitolo di questo Supplemento, definita come la contemporanea presenza di più malattie croniche, oltre ad una malattia "indice", associata a declino funzionale e disabilità<sup>3-11</sup>.

Tale trend demografico ed epidemiologico ha avuto come diretta conseguenza l'impiego contemporaneo di più farmaci prescritti dal medico (politerapia), nonché l'utilizzo di più farmaci non prescritti (e/o l'eccessiva somministrazione di farmaci prescritti), non tutti strettamente necessari ad una cura appropriata (polifarmacia)<sup>12</sup>. La politerapia e la polifarmacia rappresentano tra i più importanti fattori di rischio per insorgenza di reazioni avverse da farmaci, ritenute responsabili, tra l'altro, di scarsa qualità di vita, ospedalizzazioni ripetute ed incremento dei costi e della mortalità<sup>13-17</sup>.

Una problematica specifica riguarda l'uso dei farmaci da banco che, nei paesi occidentali, sta diventando un fenomeno di crescente rilevanza. È importante evidenziare che gli anziani

ricevono in media 6-7 farmaci prescritti, ma che il 90% di loro assume più di un farmaco e il 50% da 2 a 4 farmaci da banco<sup>12</sup>. Inoltre, tra il 47% e il 59% assume vitamine o minerali, e tra l'11% e il 14% prodotti di erboristeria<sup>12</sup>. Per quanto riguarda i farmaci da banco, proprio in anziani affetti da SCC, è stata dimostrata una relazione significativa tra l'uso di lassativi/antiacidi ed ipermagnesiemia, condizione associata ad aumentata mortalità a 3 anni di follow-up<sup>14</sup>. È interessante osservare che solo il 58% dei pazienti informa il proprio medico dell'assunzione di prodotti da banco<sup>12</sup>, venendo così a mancare un importante filtro protettivo sulle possibili interferenze con farmaci regolarmente prescritti.

Per quanto specificamente concerne lo SCC, è necessario sottolineare che i farmaci di più comune utilizzo, nonostante il loro impiego sia ampiamente condiviso dalle linee guida e dalla *best medical practice*, non sono privi di associazioni con le reazioni avverse, cui può corrispondere un aumentato rischio di ospedalizzazione e persino di morte. Per esempio, in una coorte di soggetti ambulatoriali scompensati di età media >72 anni in trattamento con spironolattone<sup>18</sup> è stata documentata nei più anziani un'aumentata prevalenza di disfunzione renale e iperkaliemia, rispetto alla stima attesa in relazione ai dati dei trial clinici. Ampio è anche il dibattito relativo all'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina in pazienti con SCC e insufficienza renale associata. Attraverso l'analisi di 12 trial controllati randomizzati<sup>19</sup> in pazienti con preesistente insufficienza renale cronica (creatininemia sierica >1.4 mg/dl), è sta-

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Prof. Nicola Ferrara** Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi "Federico II", Via S. Pansini 5, 80131 Napoli  
e-mail: nicola.ferrara@unina.it

to stimato un rischio di iperkaliemia 5 volte superiore rispetto alla popolazione con normale funzione renale. Anche elevati livelli di digossinemia, associati a tossicità clinica, rappresentano un comune esempio di reazione avversa nella popolazione anziana con SCC<sup>20</sup> con iniziale disfunzione renale e basso peso corporeo.

Dall'analisi complessiva di questi dati si deduce che in pazienti anziani con SCC, al fine di minimizzare i rischi di danno iatrogeno, è particolarmente importante il monitoraggio continuo della funzione renale, del peso corporeo e della kaliemia. Per quanto riguarda i problemi connessi alla terapia digitalica, essa dovrebbe essere riservata solo ai pazienti in cui è ben dimostrato un effetto benefico.

La valutazione globale del paziente anziano, con particolare riferimento alla comorbidità, è centrale al fine di scegliere nel singolo paziente la cosiddetta *best tailored therapy*. Nel paziente con SCC stabile, vari trial controllati randomizzati di ampie dimensioni (es. COPERNICUS, CIBIS II, CIBIS III) hanno dimostrato in maniera robusta l'utilità dell'uso della classe farmacologica dei betabloccanti. Per tali evidenze, le più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia raccomandano i betabloccanti come trattamento d'elezione del SCC (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A). Sebbene tale evidenza si riferisca all'intera classe dei betabloccanti, le proprietà farmacologiche dei singoli agenti sono ampiamente differenti, in particolare per quanto riguarda la cardio-selettività. Infatti, la  $\beta_1$ -selettività del bisoprololo ne favorisce l'utilizzo anche in pazienti con concomitanti problematiche respiratorie. Quindi, la sua sicurezza e maneggevolezza rendono l'uso del bisoprololo preferibile nel trattamento del paziente anziano con SCC e comorbidità broncopolmonare<sup>21</sup>.

## REAZIONI AVVERSE, INTERAZIONI TRA FARMACI, POLITERAPIA E POLIFARMACIA

Studi epidemiologici su popolazioni anziane hanno individuato nella politerapia e polifarmacia un fattore di rischio di mortalità e di morbosità. Tuttavia, pochi sono gli studi disegnati rigorosamente per individuare strategie atte a ridurre le interazioni tra farmaci e l'uso di farmaci non indispensabili<sup>12</sup>.

Il binomio polifarmacia/politerapia e comorbidità rappresenta la condizione con la maggiore probabilità di interazioni farmaco/malattia e farmaco/farmaco. In particolare, non è raro osservare, specie nella popolazione anziana, sia l'esacerbazione di una malattia indotta dall'uso di un farmaco sia l'interazione tra due o più farmaci. Le interazioni rappresentano una delle componenti delle reazioni avverse da farmaci anche se rimangono difficili da quantificare: si stima che il 10-15% dei pazienti che ricevono una politerapia farmacologica vada incontro ad interazioni di rilevanza clinica, anche se questo dato è forse sottovalutato se si considera che le interazioni non sempre sono identificate o riportate<sup>22,23</sup>.

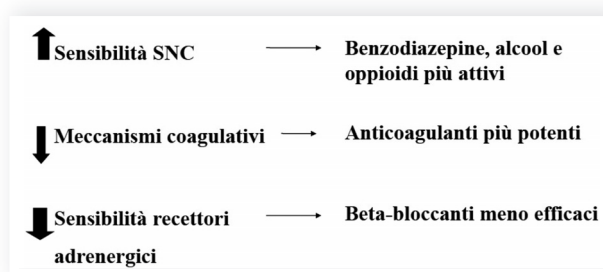
Inoltre, l'impiego sempre più diffuso di erbe e preparati omeopatici pone il problema di possibili interazioni tra i principi attivi in essi contenuti e i farmaci convenzionali. La molteplicità delle interazioni tra più farmaci co-somministrati può essere semplificata convenientemente in due grandi categorie: interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche. Le interazioni sono tanto più probabili quanto più numerosi sono i farmaci impiegati in politerapia, e anzi crescono in modo

esponenziale (secondo la formula: numero di interazioni = [(numero di farmaci x numero di farmaci)-1/2], per cui ad esempio con 8 farmaci co-somministrati sono possibili oltre 30 interazioni), e l'esito di esse può essere lieve – cioè passare inosservato per mancanza di evidenza clinica – oppure grave, e sempre in funzione della posologia in termini di dose e tempo di esposizione. Le interazioni si manifestano più frequentemente all'inizio della somministrazione del composto. Esse riguardano le interferenze che si possono avere nella farmacocinetica, e quindi durante assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione. Le interazioni farmacodinamiche, invece, si riferiscono agli effetti risultanti dalle azioni specifiche dei composti che possono essere additivi, sinergici o antagonisti e sono in generale più prevedibili. Spesso, i farmaci interagiscono con meccanismi multipli operanti in concerto, anche se generalmente predomina un solo meccanismo.

L'incidenza e la frequenza di eventi avversi causati da un impiego non appropriato di una politerapia/polifarmacia e delle possibili interazioni è oggi più probabile che in passato. L'aumento dell'età media della popolazione e, quindi, della necessità di controllare patologie multiple coesistenti, l'intervento di più medici – spesso specialisti di settore – nelle prescrizioni, l'automedicazione con prodotti da banco e la comparsa di sempre nuovi prodotti, sono alcune delle cause alla base delle interazioni tra farmaci. Va sottolineato, inoltre, che l'identificazione delle reazioni avverse è resa anche più difficoltosa dalla necessità di distinguere gli effetti avversi del farmaco dalla sintomatologia legata alle comorbidità.

Per tali ragioni, l'individuazione di terapie efficaci e sicure è indispensabile per rispondere alle esigenze della moderna medicina, specie nella popolazione anziana, in cui comorbidità e polifarmacoterapia si associano ad una ridotta riserva fisiologica<sup>24</sup>, che può sensibilmente modificare il metabolismo dei farmaci, ed a modifiche età-dipendenti della farmacocinetica e della farmacodinamica. Nella Figura 1 sono indicate le principali modificazioni tipiche dell'età avanzata che condizionano la scelta, la dose e la frequenza di assunzione dei farmaci in relazione alla loro farmacodinamica.

Nell'ambito del complesso rapporto multimorbosità/polifarmacia, non vanno sottaciuti gli errori durante il processo di medicazione, che possono realizzarsi in qualsiasi momento del processo stesso: dall'individuazione dei farmaci più appropriati, alla trascrizione (il processo di trasferimento manuale dei farmaci nella ricetta medica), dalla spedizione dei farmaci alla loro somministrazione. Lindley et al.<sup>25</sup>, investigando la relazione tra farmaci inappropriati e la comparsa di reazioni avverse, han-



**Figura 1.** Principali modificazioni tipiche dell'età avanzata che condizionano la scelta, la dose e la frequenza di assunzione dei farmaci in relazione alla loro farmacodinamica. SNC, sistema nervoso centrale.

no evidenziato che circa il 50% delle reazioni avverse era dovuto a farmaci non necessari che, talvolta, presentavano assolute controindicazioni in singoli casi specifici.

### REAZIONI AVVERSE AI FARMACI ED OSPEDALIZZAZIONE

Circa un terzo delle ospedalizzazioni e la metà delle morti correlate all'uso di farmaci sopravvengono in soggetti ultra70enni. Tra i farmaci maggiormente implicati nel fenomeno un ruolo importante è ricoperto, oltre che da quelli neurologici ed antinfiammatori non steroidei, dai cardiovascolari come i dicumarolici, l'eparina, i diuretici ad alte dosi, la maggior parte degli antiaritmici, i betabloccanti, i digitalici e gli antipertensivi in generale<sup>26-30</sup>. Molti di tali farmaci, oltre ai noti fenomeni di tossicità diretta, possono aggravare e riaccutizzare malattie croniche presenti (es. il prostatismo da farmaci anticolinergici, l'ipotensione posturale da diuretici o da antipertensivi, l'inotropismo ed il cronotropismo negativo da betabloccanti).

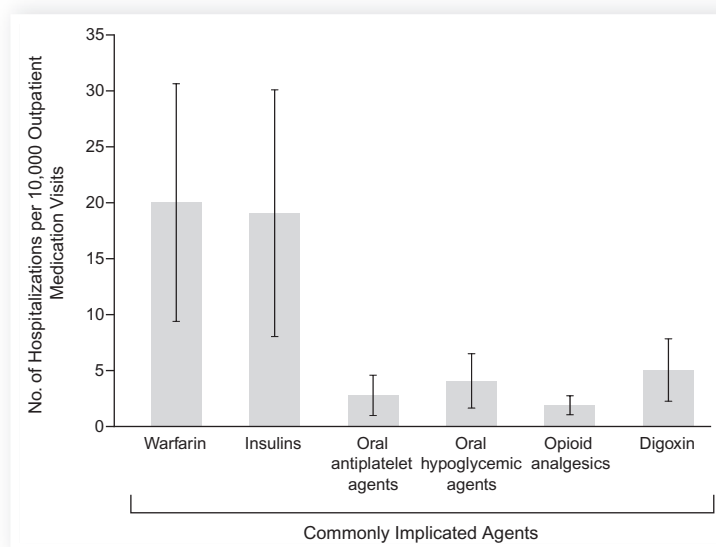
È interessante notare che molti anziani in ospedali ed in residenze sanitarie ricevono routinariamente farmaci che non sono essenziali (es. sedativi, ipnoinducenti, bloccanti dei recettori H<sub>2</sub>, lassativi, antibiotici non strettamente necessari), che possono causare reazioni avverse, direttamente o attraverso complesse interazioni<sup>31-34</sup>. A conferma di tali affermazioni, il Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria, osservava che nel 5.8% degli anziani durante il periodo di ospedalizzazione si verificava almeno una reazione avversa<sup>35</sup>; tale dato ha trovato ulteriore conferma nello studio di Gray et al.<sup>36</sup> in cui fu osservata una incidenza di reazioni avverse del 14.8% nei pazienti anziani ospedalizzati.

Differenze notevoli si osservano nell'incidenza delle reazioni avverse in relazione ai contesti assistenziali dove vengono osservate e, nell'ambito dello stesso contesto, in relazione alle modalità di rilevamento ed alle caratteristiche della popolazione oggetto dello studio.

Di notevole interesse è il recente lavoro di Budnitz et al.<sup>26</sup>. Gli autori, utilizzando un database delle reazioni avverse relativo al progetto del National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Events Surveillance (2007-2009), finalizzata alla stima della frequenza e tasso di ospedalizzazione dopo il transito nel dipartimento d'emergenza, hanno valutato il contributo di specifici medicamenti, inclusi quelli identificati come ad alto rischio e potenzialmente inappropriati. Essi concludono che la maggior parte delle ospedalizzazioni per riconosciute reazioni avverse nell'anziano deriva dall'uso dei più comuni farmaci come il warfarin e l'insulina (Figura 2) e che il miglioramento del management dei farmaci antitrombotici e antidiabetici è potenzialmente capace di ridurre il tasso di ospedalizzazione da reazioni avverse negli anziani.

### ADERENZA ALLA TERAPIA NELLA POPOLAZIONE ANZIANA

Il corretto trattamento di condizioni patologiche croniche coesistenti nella popolazione anziana è fondamentale per rallentare la progressione, per prevenire lo sviluppo di ulteriori patologie e per ridurre il rischio di trattamenti duplicati, incompatibili o persino in conflitto, che possono modificare gli outcome in senso negativo. Punto chiave nel trattamento delle condizioni croniche è la correttezza complessiva delle prescrizioni farmacologiche. In particolare, l'efficacia dei trattamenti ed i loro benefici a lungo termine possono dipendere anche dall'aderenza alle istruzioni del medico prescrittore<sup>37</sup>.



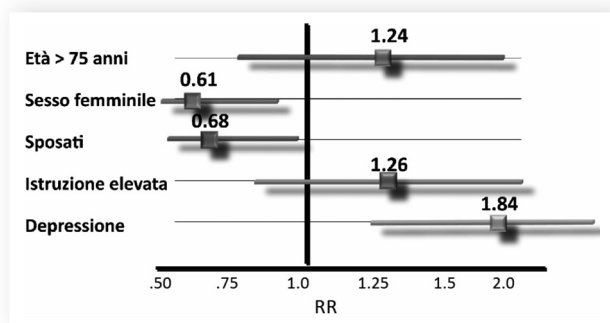
**Figura 2.** Stime della frequenza di ospedalizzazioni per eventi avversi da farmaci in pazienti anziani tra il 2007-2009 negli Stati Uniti. I dati dal progetto del National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Events Surveillance, finalizzato alla stima della frequenza e tasso di ospedalizzazione dopo il transito nel dipartimento d'emergenza, hanno evidenziato come la maggior parte delle ospedalizzazioni per riconosciuti eventi avversi da farmaci nell'anziano derivi dall'uso dei più comuni farmaci come il warfarin e l'insulina. Modificata da Budnitz et al.<sup>26</sup>.

Per aderenza si intende la costanza con cui il paziente segue le istruzioni date nella prescrizione dei trattamenti. Una corretta aderenza alla terapia non può prescindere dalla condivisione delle scelte attraverso una intensa relazione tra medico, paziente e *caregiver*. In generale, importanti predittori positivi di aderenza includono: a) regimi terapeutici semplici e brevi; b) classi terapeutiche che incontrino il favore dei consumatori; c) comprensione della gravità della patologia da parte del paziente e dei suoi familiari; d) alto score sintomatologico.

Si ritiene che il 30-60% dei pazienti siano scarsamente aderenti alle prescrizioni farmacologiche. Le principali ragioni per la non aderenza alla terapia degli anziani sono rappresentate, oltre che dai potenziali effetti collaterali, dalla scarsa istruzione, dal deficit cognitivo o dai disturbi psico-affettivi quali la depressione, dalla difficoltà nel pagamento dei farmaci, dal disaccordo circa la necessità del trattamento e dalle difficoltà relazionali tra paziente e personale professionale addetto alla cura. Altri motivi della non aderenza includono le condizioni patologiche silenti sul piano della sintomatologia, come le iperlipemie, l'ipertensione e l'osteoporosi, i fattori culturali e l'inadeguato supporto sociale.

In un recente studio di Krousel-Wood et al.<sup>37</sup>, sono stati studiati i predittori di aderenza alla terapia antipertensiva in una coorte di soggetti anziani, identificando nel sesso femminile e nell'essere coniugati caratteristiche favorevoli ad una maggiore aderenza e nella depressione una condizione significativamente sfavorevole ad una corretta aderenza alla terapia (Figura 3). Sulla base di queste considerazioni interventi tesi a migliorare l'aderenza alla terapia dei pazienti anziani polipatologici sono essenziali, anche implementando ricerche orientate ad individuare le più idonee strategie dirette a questa finalità. Tali interventi devono certamente includere anche quelli a carattere psico-sociale coinvolgenti sia i pazienti, sia i *caregiver* al fine di migliorare gli outcome di malattie complesse.

Inoltre, è stato riportato, sia dal punto di vista sperimentale<sup>38-42</sup> che clinico<sup>43-45</sup>, come l'esercizio fisico sia in grado, anche in pazienti anziani con SCC, di condizionare molti parametri farmacocinetici, modificandone l'efficacia<sup>46</sup>, e suggerendo, pertanto, un possibile, importante ruolo di tale strumento nell'ottimizzazione della terapia farmacologica.



**Figura 3.** Predittori di aderenza alla terapia antipertensiva in una coorte di soggetti anziani. Il sesso femminile e l'essere coniugati rappresentano caratteristiche favorevoli ad una maggiore aderenza alla terapia, mentre la depressione rappresenta una condizione significativamente sfavorevole ad essa.

RR, rischio relativo.

Modificata da Krousel-Wood et al.<sup>37</sup>.

## PRESCRIZIONI INAPPROPRIATE IN PAZIENTI ANZIANI

Numerosi studi hanno documentato che prescrizioni potenzialmente inappropriate sono comuni in pazienti anziani, in particolare nei contesti ambulatoriali, nelle residenze sanitarie e nei dipartimenti d'emergenza, e che l'esposizione a terapie inappropriate è associata ad un incremento di reazioni avverse, morbosità, mortalità ed utilizzo di risorse<sup>47</sup>.

L'ottimizzazione della prescrizione farmacologica sta quindi diventando un'oggettiva necessità dei sistemi sanitari. La terapia dovrebbe essere guidata dall'appropriatezza che si realizza attraverso la valutazione del rapporto rischio/beneficio, essenzialmente quando i potenziali benefici di un farmaco sono superiori ai potenziali rischi.

Partendo dalle considerazioni che le problematiche relative all'assunzione dei farmaci includono fattori legati al paziente (fattori emozionali, semplice dimenticanza, mancata formazione/informazione) ed al medico (deficit di informazioni al paziente, terapie complesse, cattivo rapporto medico/paziente), possiamo concludere che è necessario sviluppare strategie coinvolgenti pazienti, familiari, *caregiver* e medici di famiglia che svolgono un ruolo essenziale nella corretta assunzione di farmaci, nella riduzione del danno iatrogeno e nell'incremento dell'aderenza<sup>48-57</sup>. I pazienti anziani dovrebbero essere incoraggiati a porre i problemi farmaco-correlati ai loro medici ed ai loro *caregiver* anche attraverso semplici diari sull'uso di tutti i farmaci e dei loro cambiamenti ad ogni visita medica. I medici dovrebbero porre attenzione nel rivedere ed aggiornare la terapia dei loro pazienti. Studi controllati, articolati anche attraverso l'utilizzo di mezzi informatici, dovrebbero essere pianificati per dare una corretta risposta alla sempre maggiore necessità di appropriatezza prescrittiva nei pazienti anziani polipatologici che assumano numerosi e differenti trattamenti farmacologici.

## RIASSUNTO

L'invecchiamento della popolazione comporta un aumento della prevalenza di malattie croniche (compreso lo scompenso cardiaco cronico) e di comorbosità (la presenza di una o più ulteriori malattie oltre una malattia "indice", potenzialmente in grado di contribuire allo sviluppo di disabilità), che incrementa il carico assistenziale. Per tale motivo, ci si aspetta che i costi già elevati sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) cresceranno ulteriormente nelle prossime decadi, in parallelo con il progressivo invecchiamento della popolazione. Questo trend epidemiologico è alla base della crescente frequenza di politerapia (multipli trattamenti prescritti allo stesso individuo) e di polifarmacia (multipli trattamenti utilizzati dallo stesso individuo, ma non necessariamente prescritti da un medico). Per le frequenti interazioni, non sempre facilmente prevedibili, politerapia/polifarmacia si associano ad un'elevata incidenza di reazioni avverse, causa di mortalità e di ospedalizzazioni, con aumento dei costi diretti e indiretti per il SSN. I medici, i pazienti e coloro che li assistono devono essere istruiti a perseguire strategie dirette a ridurre il rischio di reazioni avverse mantenendo trattamenti possibilmente ottimali di condizioni complesse, quali lo scompenso cardiaco cronico, a rischio elevato di morte, disabilità e deterioramento della qualità di vita. Tali strategie sono fondate su varie linee di intervento: riduzione delle prescrizioni inappropriate e del numero di farmaci assunti, evitando il più possibile quelli con maggior potenziale di interazioni, e promozione dell'aderenza da parte dei pazienti.

**Parole chiave.** Aderenza; Polifarmacia; Politerapia; Reazioni avverse; Scompenso cardiaco cronico.

## BIBLIOGRAFIA

1. US Census Bureau. Percent of people 25 years old and over who have completed high school or college, by race, Hispanic origin and sex: selected years 1940 to 2002. <http://www.census.gov/population/socdemo/education/tabA-2.pdf> [accessed February 7, 2013].
2. Hamilton BE, Martin JA, Sutton PD; Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Births: preliminary data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2004;53:1-17.
3. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab* 1997;23:213-8.
4. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, et al. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. Osservatorio Geriatrico Campano Study Group. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1343-8.
5. Cacciatore F, Gallo C, Ferrara N, et al. Morbidity patterns in aged population in southern Italy. A survey sampling. *Arch Gerontol Geriatr* 1998;26:201-13.
6. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:451-8.
7. Pedone C, Ercolani S, Catani M, et al. Elderly patients with cognitive impairment have a high risk for functional decline during hospitalization: the GIFA Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1576-80.
8. Rengo F, Acanfora D, Trojano L, et al.; CHF Italian Study Investigators. Congestive heart failure in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 1996;23:201-23.
9. Rich MW. Heart failure in the oldest patients: the impact of comorbid conditions. *Am J Geriatr Cardiol* 2005;14:134-41.
10. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, et al. Depressive symptoms predict mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2011;41:1310-7.
11. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, et al. Charlson comorbidity index does not predict long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Age Ageing* 2009;38:734-40.
12. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:345-51.
13. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 1997;277:307-11.
14. Corbi G, Acanfora D, Iannuzzi GL, et al. Hypermagnesemia predicts mortality in elderly with congestive heart disease: relationship with laxative and antacid use. *Rejuvenation Res* 2008;11:129-38.
15. Ferrara N, Abete P, Giordano M, et al. Neurotoxicity induced by cefepime in a very old hemodialysis patient. *Clin Nephrol* 2003;59:388-90.
16. Ferrara N, Corbi G, Capuano A, Filippelli A, Rossi F. Memantine-induced hepatitis with cholestasis in a very elderly patient. *Ann Intern Med* 2008;148:631-2.
17. Campobasso CP, Procacci R, Caligara M. Fatal adverse reaction to ketorolac tromethamine in asthmatic patient. *Am J Forensic Med Pathol* 2008;29:358-63.
18. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Fail* 2004;10:297-303.
19. Ahmed A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in serum creatinine? *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1297-300.
20. Marik PE, Fromm L. A case series of hospitalized patients with elevated digoxin levels. *Am J Med* 1998;105:110-5.
21. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al.; CIBIS-ELD Investigators. Titration to target dose of bisoprolol vs carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:670-80.
22. Corsini A. The safety of HMG-CoA reductase inhibitors in special populations at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:265-85.
23. Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Curr Med Res Opin* 2011;27:1551-62.
24. Ferrara N, Davia K, Abete P, Rengo F, Harding SE. Alterations in beta-adrenoceptor mechanisms in the aging heart. Relationship with heart failure. *Aging* 1997;9:391-403.
25. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992;21:294-300.
26. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12.
27. US General Accounting Office. Adverse drug events. The magnitude of health risk is uncertain because of limited incidence data. GAO/HEHS-00-21. Washington, DC: US General Accounting Office, January 18, 2000. <http://www.gao.gov/new.items/he00021.pdf> [accessed February 7, 2013].
28. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159:2553-60.
29. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995;10:199-205.
30. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274:35-43.
31. Pimlott NJ, Hux JE, Wilson LM, Kahan M, Li C, Rosser WW. Educating physicians to reduce benzodiazepine use by elderly patients: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003;168:835-9.
32. Gill SS. Bleeding complications in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:2430-1.
33. Gambassi G, Lapane K, Sgadari A, et al. Prevalence, clinical correlates, and treatment of hypertension in elderly nursing home residents. SAGE (Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology) Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158:2377-85.
34. Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G, Fellin R. Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population: the GIFA study. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1222-9.
35. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc* 1991;39:1093-9.
36. Gray SL, Sager M, Lestic MR, Jalaluddin M. Adverse drug events in hospitalized elderly. *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53:M59-63.
37. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension* 2011;58:804-10.
38. Rinaldi B, Corbi G, Boccuti S, et al. Exercise training affects age-induced changes in SOD and heat shock protein expression in rat heart. *Exp Gerontol* 2006;41:764-70.
39. Ferrara N, Rinaldi B, Corbi G, et al. Exercise training promotes SIRT1 activity in aged rats. *Rejuvenation Res* 2008;11:139-50.
40. Rengo G, Leosco D, Zincarelli C, et al. Adrenal GRK2 lowering is an underlying mechanism for the beneficial sympathetic effects of exercise training in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H2032-8.
41. Corbi G, Conti V, Russomanno G, et al. Is physical activity able to modify oxidative damage in cardiovascular aging? *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:728547.
42. Conti V, Corbi G, Russomanno G, et al. Oxidative stress effects on endothelial cells treated with different athletes' sera. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:39-49.

POLITERAPIA E POLIFARMACIA NELL'ANZIANO CON SCC

- 43.** Ferrara N, Corbi G, Bosimini E, et al. Cardiac rehabilitation in the elderly: patient selection and outcomes. *Am J Geriatr Cardiol* 2006;15:22-7.
- 44.** Corbi G, Conti V, Scapagnini G, Filippelli A, Ferrara N. Role of sirtuins, calorie restriction and physical activity in aging. *Front Biosci* 2012;4:768-78.
- 45.** Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:561-9.
- 46.** Khazaieinia T, Ramsey AA, Tam YK. The effects of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *J Pharm Pharm Sci* 2000;3:292-302.
- 47.** Gerety MB, Cornell JE, Plichta DT, Eimer M. Adverse events related to drugs and drug withdrawal in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1326-32.
- 48.** Chia LR, Schlenk EA, Dunbar-Jacob J. Effect of personal and cultural beliefs on medication adherence in the elderly. *Drugs Aging* 2006;23:191-202.
- 49.** DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-7.
- 50.** Gallant MP. The influence of social support on chronic illness self-management: a review and directions for research. *Health Educ Behav* 2003;30:170-95.
- 51.** Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD000011.
- 52.** Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000011.
- 53.** Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003:1-209.
- 54.** Schedlbauer A, Schroeder K, Peters TJ, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004371.
- 55.** Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004804.
- 56.** Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370:173-84.
- 57.** Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs* 2008;63:132-43.