

# Problemi di Farmacoterapia nell'anziano

Stefano Volpato

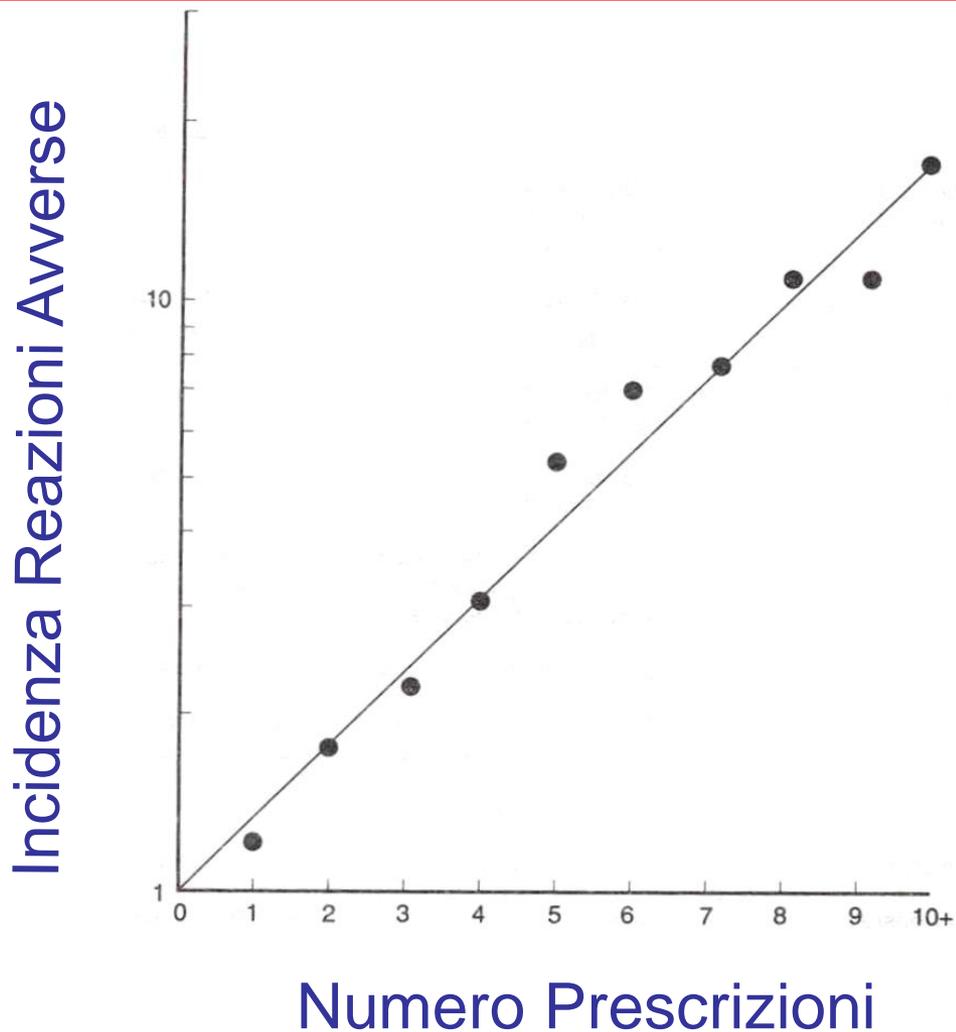
# La prescrizione farmacologica sicura ed efficace è una delle maggiori sfide della geriatria

---

- L'invecchiamento modifica sia la cinetica che la dinamica dei farmaci
- La riserva funzionale di molti sistemi dell'organismo si riduce e può essere ulteriormente ridotta da malattie sia acute che croniche
- Sono affetti da molteplici patologie croniche che, interagendo con i farmaci somministrati, ne influenzano la risposta.
- Gli anziani usano più farmaci rispetto agli altri gruppi di età
- Sono esposti a un aumentato rischio di effetti avversi e hanno un'aderenza difficile e spesso non ottimale

# Numero prescrizioni e ADR: studio G.I.F.A.

---



# Introduzione

---

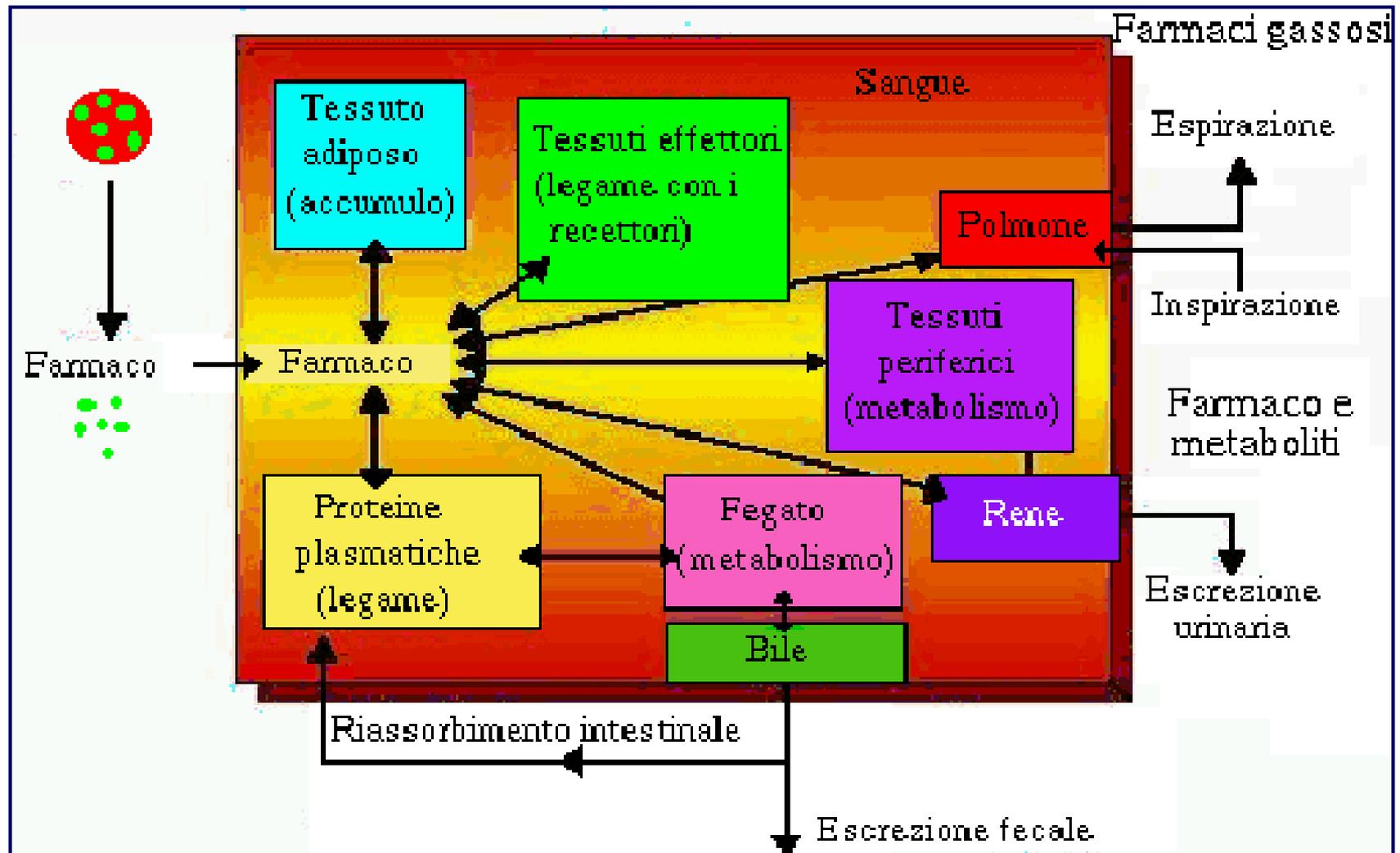
- La prevalenza di prescrizioni farmacologiche nei pazienti adulti ambulatoriali aumenta notevolmente con l'età.
- Tra le persone  $\geq 65$  anni,
  - il 90% utilizza più di 1 farmaco a settimana
  - $> 40\%$  utilizza almeno 5 diversi farmaci a settimana,
  - il 12% utilizza  $\geq 10$  differenti farmaci la settimana.
- L'uso di farmaci è di gran lunga maggiore tra gli anziani fragili, i pazienti ospedalizzati e le persone che vivono in strutture di lungodegenza;
  - solitamente, in una residenza sanitaria, il paziente assume da 7 ad 8 differenti farmaci in maniera regolare.

# Introduzione

---

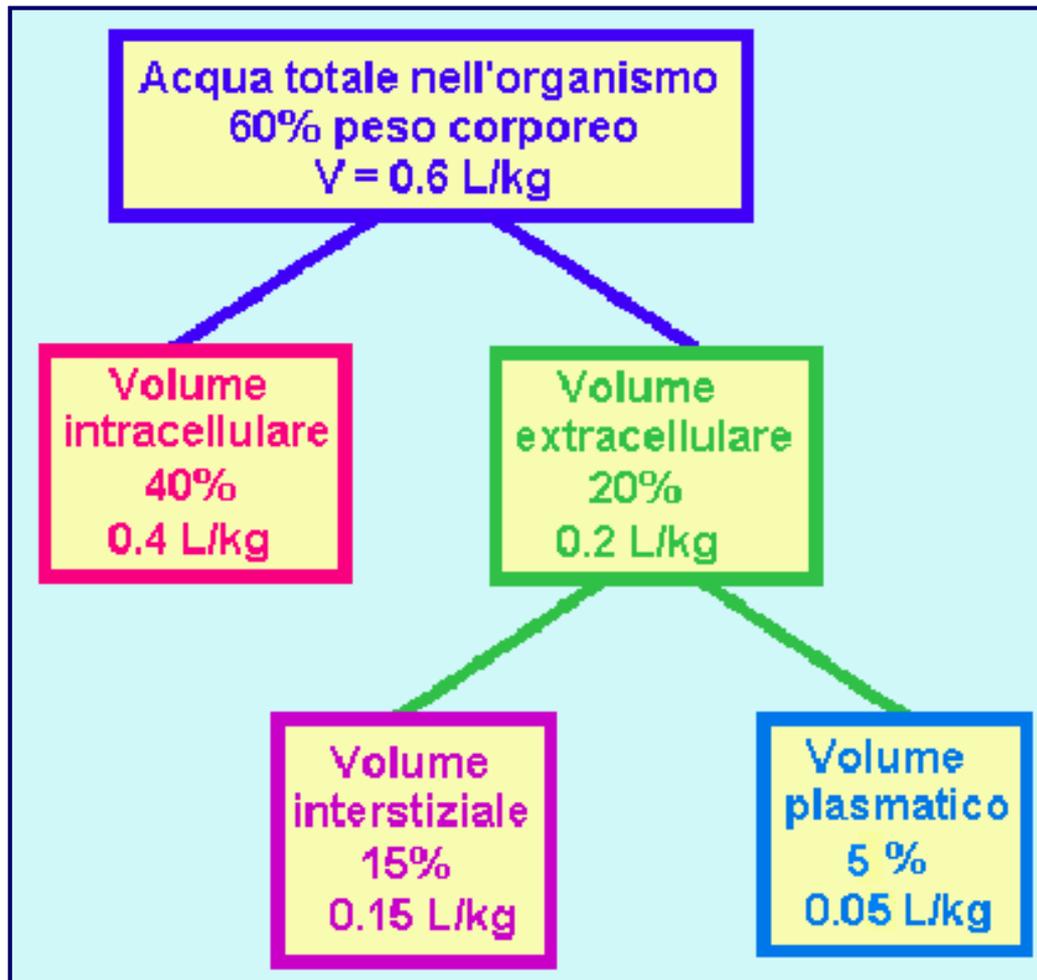
- Gli effetti della somministrazione sono legati a una serie di variabili, riferibili ai diversi livelli di interazione tra farmaco e organismo umano: queste variabili vengono descritte da processi di ***farmacocinetica*** o di ***farmacodinamica***.

# Farmacocinetica



# Volume di distribuzione

---



# Farmacocinetica

---

- L'insieme dei processi che regolano ***l'assorbimento***, la ***distribuzione*** e ***l'eliminazione*** di un farmaco.
- La ***biodisponibilità***, cioè la quantità di sostanza disponibile per il trasporto in circolo fino al sito di azione specifico, dipende in primo luogo dall'***assorbimento*** della molecola ed è legata quindi alla ***via di somministrazione della stessa***:
  - ***Somministrazione endovenosa***: biodisponibilità del 100%,
- ***Somministrazione per via orale (OS)***. Nell'anziano l'assorbimento può essere modificato da:
  - riduzione di superficie della mucosa gastro-intestinale
  - diminuzione della secrezione acida nello stomaco
  - ridotta motilità dell'intero tratto gastro-intestinale
  - diminuita efficienza dei sistemi di trasporto attivo
  - le modificazioni del flusso ematico splanchnico

# Farmacocinetica

---

- L'assorbimento a livello gastro-intestinale avviene in massima parte per ***diffusione passiva***, ovvero per trasporto trans-membrana secondo gradiente di concentrazione; le modificazioni indotte dall'invecchiamento, anche se dimostrate da diversi studi, non sembrano essere di grande entità per i farmaci di uso più comune.
- Insufficienti sono invece gli studi che riguardano le preparazioni farmaceutiche a dismissione ritardata o i farmaci ad assorbimento trans-dermico, trans-buccale e trans-bronchiale.

# Farmacocinetica

---

- ***Somministrazione per via intramuscolare (IM) o sottocutanea (SC).***
- Si ritiene che la modificazione del trofismo dei tessuti sottocutanei e muscolari, la maggior frequenza di fenomeni di stasi venosa e linfatica, la riduzione della rete vascolare locale, la sostituzione di parte dei tessuti con elementi fibroadiposi, possano determinare una ***riduzione*** o quantomeno una importante ***variabilità*** nell'assorbimento dei farmaci iniettati per via intramuscolare o sottocutanea, ma le evidenze sperimentali in tal senso sono tuttora inadeguate.

# Farmacocinetica

---

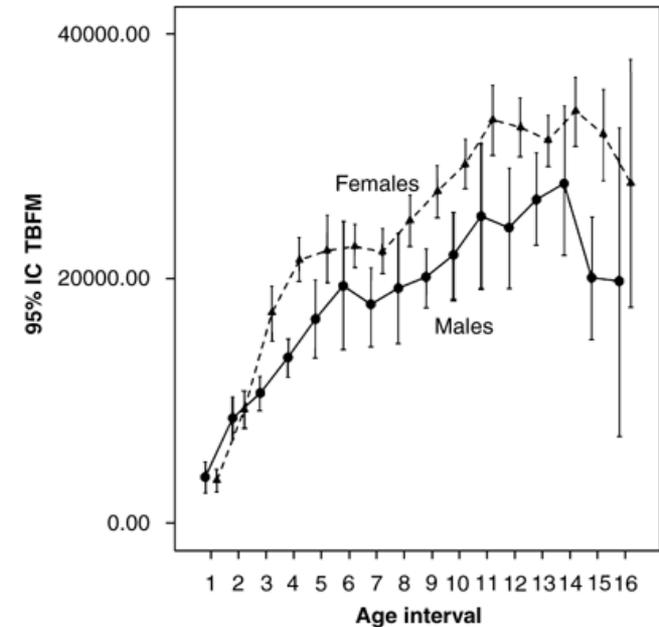
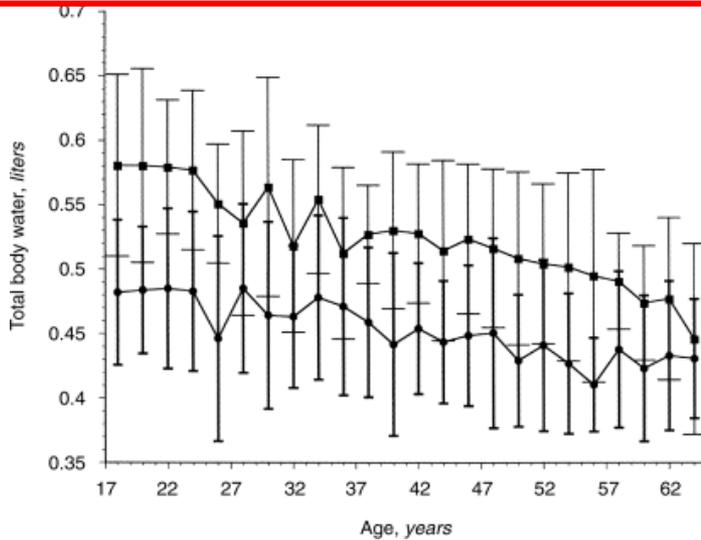
- Una volta giunto nel circolo ematico il farmaco si distribuisce secondo le proprie caratteristiche fisico-chimiche:
- Il ***volume di distribuzione*** (espresso in litri) di una molecola è in funzione soprattutto di tre elementi:
  - entità del legame con le ***proteine plasmatiche***
  - ***idrofilia/lipofilia***
  - legame con i diversi ***tessuti*** che compongono l'organismo
- La stessa molecola potrà avere volumi di distribuzione diversi in organismi di peso identico, ma con composizione diversa
- Allo stesso modo molecole diverse, proprio per la loro peculiarità fisico-chimica, potranno avere volumi di distribuzione diversi: per un uomo di 70 kg è stato stimato un intervallo di variabilità che va da 7 a 30.000 litri.

# Modificazioni Farmacocinetica legate all'invecchiamento

---

- La riduzione della gittata cardiaca rallenta la distribuzione di qualsiasi farmaco ai tessuti rendendo più pericoloso l'utilizzo di dosi "da carico".
- Alterazioni locali di flusso (arteriosclerosi) possono influenzare i fenomeni di distribuzione: maggior attenzione del medico nella prescrizione farmacologica a soggetti vasculopatici.
- Con l'età sia la **massa magra** che la quantità **d'acqua totale** dell'organismo **tendono a diminuire** parallelamente ad un **aumento relativo del tessuto adiposo**.

# Modificazioni Farmacocinetica legate all'invecchiamento



- Il volume di distribuzione dei farmaci lipofili tende ad aumentare (↑ tessuto adiposo)
- Il volume di distribuzione dei farmaci idrofili tende a diminuire (↓ acqua corporea)

# Modificazioni Farmacocinetica legate all'invecchiamento

---

- Le proteine plasmatiche (albumina e alfa1-glicoproteina acida) provvedono al ***trasporto dei farmaci dalla sede di assorbimento al sito di azione.***
- Più forte è il legame tra farmaco e proteina trasportatrice, più bassa è la ***quota libera*** della molecola in circolo ed è inferiore la quantità di farmaco disponibile per il passaggio ai tessuti.
- Gli effetti di ***malattie epatiche o renali***, degli stati ipercatabolici o di grave ***denutrizione*** determinano delle modificazioni rilevanti nelle concentrazioni delle principali proteine plasmatiche.

# Modificazioni Farmacocinetica legate all'invecchiamento

---

- In massima parte la clearance totale è determinata dalla funzione di due organi: ***il fegato ed il rene (clearance epatica e renale)***
- L'eliminazione di un farmaco nelle urine è in stretta relazione con il ***flusso ematico locale*** e con la ***massa residua*** di parenchima renale: entrambi diminuiscono con l'età
- La creatinina è una sostanza di origine muscolare che non legandosi alle proteine plasmatiche viene filtrata a livello glomerulare e non subisce processi di secrezione

# Farmacodinamica

---

- L'effetto finale di un farmaco dipende ***dall'interazione tra la molecola ed i propri siti recettoriali*** nonché dalla specifica risposta del tessuto alla stimolazione recettoriale.
- Sembra che le modificazioni farmacodinamiche possano rivestire un ruolo significativo solo al di sopra dei 75 anni di età, con minime alterazioni nelle età intermedie.
- La riduzione dell'effetto farmacologico può essere riferita a tre meccanismi principali:
  - diminuzione del numero dei recettori
  - alterata stereo-specificità recettoriale
  - alterazione della risposta del
  - tessuto all'interazione farmaco/recettore

# Reazione avverse ed eventi avversi ai farmaci

---

- “Spontanee” o perlomeno non chiaramente riconducibile ad errore medico
- Secondarie ad errore medico

# Definizione

---

- Le reazioni avverse ai farmaci (Adverse Drug Reactions, ADR) comprendono un'ampia varietà di reazioni farmacologiche di tipo tossico che si verificano durante il trattamento
- Risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia della malattia o a seguito di modificazioni della fisiologia (WHO Technical Report No 498, 1972)
- Nella definizione vengono comprese tutte le dosi di farmaco prescrittibili clinicamente, ma viene esclusa l'overdose accidentale o deliberata

# Altre Definizioni

---

- **EFFETTO COLLATERALE:** Qualsiasi effetto non intenzionale di un farmaco che insorga alle dosi normalmente impiegate nell'uomo e che sia connesso alle proprietà del farmaco (es. secchezza delle fauci da anticolinergici o sonnolenza da antistaminici anti H1).
- **EVENTO AVVERSO:** Qualsiasi fenomeno clinico spiacevole che si presenta durante un trattamento con un farmaco, ma che non abbia necessariamente un rapporto di causalità (o di relazione) con il trattamento stesso.

## Adverse drug reactions

# Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management

*I Ralph Edwards, Jeffrey K Aronson*

---

**We define an adverse drug reaction as “an appreciably harmful or unpleasant reaction, resulting from an intervention related to the use of a medicinal product, which predicts hazard from future administration and warrants prevention or specific treatment, or alteration of the dosage regimen, or withdrawal of the product.” Such reactions are currently reported by use of WHO’s Adverse Reaction Terminology, which will eventually become a subset of the International Classification of Diseases. Adverse drug reactions are classified into six types (with mnemonics): dose-related (Augmented), non-dose-related (Bizarre), dose-related and time-related (Chronic), time-related (Delayed), withdrawal (End of use), and failure of therapy (Failure). Timing, the pattern of illness, the results of investigations, and rechallenge can help attribute causality to a suspected adverse drug reaction. Management includes withdrawal of the drug if possible and specific treatment of its effects. Suspected adverse drug reactions should be reported. Surveillance methods can detect reactions and prove associations.**

---

The Lancet, 2000. Vol. 356 No. 9237 pp 1255-1259

# Classificazione eziologica delle ADR: TIPO A (Augmented)

---

- ADR qualitativamente normali, ma quantitativamente esagerate
- In quanto estensione dell'azione farmacologica della sostanza sospettata, esse sono generalmente prevedibili e dose-dipendenti
- Migliorano con la diminuzione della dose e peggiorano con l'aumento
- Rappresentano circa il 70% di tutte le reazioni avverse, ma sono raramente gravi o mortali

# Classificazione eziologica delle ADR: TIPO B (Bizarre)

---

- Sono ADR di tipo “bizzarro”,
- Qualitativamente anomale
- Non presentano alcuna correlazione nota con l’azione farmacologica della sostanza sospettata; pertanto sono praticamente imprevedibili
- Sono relativamente rare, ma molto spesso sono gravi o fatali
- Non sono dose–dipendenti, quindi possono essere scatenate anche da dosi bassissime di farmaco e richiedono sempre la sospensione dello stesso

# Esempi di ADR di tipo A e B in farmaci comunemente usati nel paziente anziano

---

<b>FARMACO</b>	<b>ADR tipo A</b>	<b>ADR tipo B</b>
Antidepressivi	Sedazione Effetti anticolinergici	Epatotossicità
Ansiolitici	Sedazione	Epatotossicità
Beta-bloccanti	Bradycardia Ipotensione	Epatotossicità
FANS	Erosioni gastriche Dispepsia	Epatotossicità

# Classificazione delle ADRs in base alla gravità

---

<b>Livello 1</b>	L'ADR non richiede che venga modificato il trattamento con il farmaco sospettato
<b>Livello 2</b>	L'ADR richiede che il farmaco venga sospeso, interrotto o ne venga modificata la posologia. Non è richiesto un antidoto o altro trattamento. Non si determina un prolungamento dello stato di malattia.
<b>Livello 3</b>	L'ADR richiede che il farmaco sospettato venga sospeso, interrotto o che venga modificata la posologia e/o che sia necessario un antidoto o un altro trattamento. Non determina un prolungamento della malattia.
<b>Livello 4</b>	a) una ADR di livello 3 che prolunghi lo stato di malattia di almeno 1 g. b) L'ADR causa il ricovero.
<b>Livello 5</b>	Una ADR di livello 4 che richieda una unità di terapia intensiva
<b>Livello 6</b>	Una ADR che causa un danno permanente al paziente
<b>Livello 7</b>	Una ADR che in maniera diretta o indiretta causi la morte del paziente.

# Valutazione del rapporto di causalità

---

## **Certain**

- A clinical event, including a laboratory test abnormality, that occurs in a plausible time relation to drug administration, and which cannot be explained by concurrent disease or other drugs or chemicals
- The response to withdrawal of the drug (dechallenge) should be clinically plausible
- The event must be definitive pharmacologically or phenomenologically, using a satisfactory rechallenge procedure if necessary

## **Probable/likely**

- A clinical event, including a laboratory test abnormality, with a reasonable time relation to administration of the drug, unlikely to be attributed to concurrent disease or other drugs or chemicals, and which follows a clinically reasonable response on withdrawal (dechallenge)
- Rechallenge information is not required to fulfil this definition

## **Possible**

- A clinical event, including a laboratory test abnormality, with a reasonable time relation to administration of the drug, but which could also be explained by concurrent disease or other drugs or chemicals
- Information on drug withdrawal may be lacking or unclear

## **Unlikely**

- A clinical event, including a laboratory test abnormality, with a temporal relation to administration of the drug, which makes a causal relation improbable, and in which other drugs, chemicals, or underlying disease provide plausible explanations

## **Conditional/unclassified**

- A clinical event, including a laboratory test abnormality, reported as an adverse reaction, about which more data are essential for a proper assessment or the additional data are being examined

## **Unassessable/unclassifiable**

- A report suggesting an adverse reaction that cannot be judged, because information is insufficient or contradictory and cannot be supplemented or verified

# Identificazione delle ADR: Algoritmo di NARANJO

Algoritmo di Naranjo per la Causality Assesment delle ADR	Si	No	Non noto	Punti
1. Sono presenti in letteratura altre segnalazioni o studi riguardanti questa reazione?	+1	0	0	
2. L'evento avverso è apparso dopo che il farmaco è stato somministrato?	+2	-1	0	
3. L'evento avverso è migliorato quando il farmaco è stato sospeso?	+1	0	0	
4. La reazione avversa è ricomparsa quando il farmaco è stato risomministrato?	+2	-1	0	
5. Sono presenti cause alternative (al farmaco) che possono aver provocato la reazione avversa?	-1	+2	0	
6. La reazione avversa è comparsa quando è stato somministrato il placebo?	-1	+1	0	
7. È stato trovato il farmaco nel sangue (o in altri fluidi) in concentrazioni tossiche?	+1	0	0	
8. La reazione è stata più grave all'incremento della dose e meno grave con la sua diminuzione?	+1	0	0	
9. Il paziente ha avuto una reazione simile in passato con lo stesso farmaco o con farmaci simili?	+1	0	0	
10. La reazione avversa è stata confermata da dati oggettivi?	+1	0	0	
<b>Punteggio Totale</b>				

**Interpretazione dei punteggi:**  
 $\geq 9$  = altamente probabile (certa)  
 da 5 a 8 = probabile  
 da 1 a 4 = possibile  
 $\leq 0$  = dubbia

# Suggerimenti

---

- 1) Raccogliere un'accurata ***anamnesi farmacologica***
- 2) Valutare la ***situazione socio-economica*** del paziente
- 3) Eseguire una ***valutazione clinica*** accurata ed una verifica periodica della funzione metabolica residua
- 4) Ricordare le ***caratteristiche cinetiche e dinamiche*** del farmaco prescritto e confrontarle con la situazione biologica del paziente (età & patologie)

5) Conoscere la ***potenzialità patologica*** del farmaco prescritto e confrontarla con la fragilità reale del paziente

6) Eseguire un'attenta valutazione del ***rapporto rischio-beneficio***. Farmaci con efficacia potenziale ridotta o incerta non dovrebbero essere prescritti

7) Mantenere ***schemi terapeutici semplici*** utilizzando il minor numero di molecole possibile alla minima dose efficace

8) Provvedere ad una ***revisione periodica della terapia, eliminando i farmaci non più necessari, adeguandone i dosaggi***, modificando il protocollo sulla base della rivalutazione clinica, funzionale e psico-sociale del paziente

9) Tenere in considerazione le **preferenze del paziente**

# Medication Use Processes

(Nadzam, Deborah M., AJHP. 48:1925–1930, 1991)

## **Prescribing**

- Assessing the need for and selecting the correct drug
- Individualizing the therapeutic regimen
- Designating the desired therapeutic response

## **Dispensing**

- Reviewing the order
- Processing the order
- Compounding and preparing the drug
- Dispensing the drug in a timely manner

## **Administering**

- Administering the right medication to the right patient
- Administering medication when indicated
- Informing the patient about the medication
- Including the patient in administration

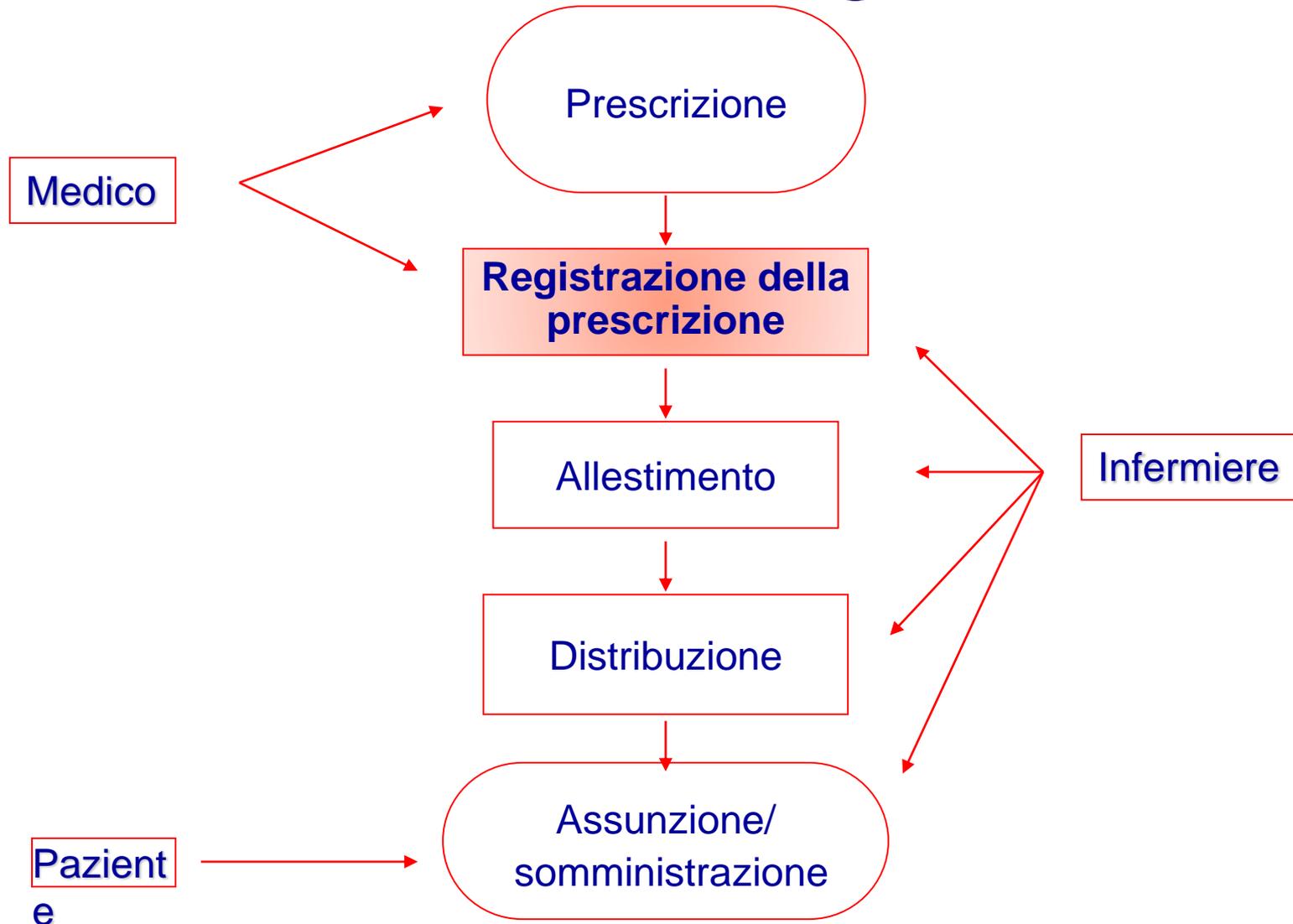
## **Monitoring**

- Monitoring and documenting patient's response
- Identifying and reporting adverse drug events
- Reevaluating drug selection, regimen, frequency and duration

## **Systems and Management Control**

- Collaborating and communicating amongst caregivers
- Reviewing and managing patient's complete therapeutic drug regimen

# Il Processo della Terapia Farmacologica



# Cause Prossimali di Errore nell'Uso dei Farmaci

DOSAGGIO  
SBAGLIATO



INCOMPLETEZZA DELLE INFORMAZIONI



The image shows a handwritten medical chart on a grid background. The chart is divided into sections for patient information and a list of medications. The patient information section includes fields for name, age, sex, and date of birth, with some handwritten entries. The medication list section contains several entries, each with a drug name, dosage, and frequency. Some entries are circled or have arrows pointing to them. The handwriting is in black ink on a white grid background.

Nome	Età	Sex	Data di nascita

Medicamento	Dosaggio	Frequenza
Novorinell (Insulina)	2	
EGLONAC (Ritalin)	1/2	
MAXI 1		
PERFORAC	5-20	
ETEXOL (Aspirina)	1	
LEVICO (Aspirina)	1/2	
Albucina 150 mg/ml	1/2	
Tapet 10 mg/ml	1	
Finivon (Ritalin)	1	
Novorinell 19.010	1/2	
Tapac 100 mg/ml	1/2	
ALIFLUSS (Aspirina)	1/2	

Setto clera

Arretrabili di Ritalin

Albucina 150 mg/ml

I  
N  
C  
O  
M  
P  
R  
E  
N  
S  
I  
B  
I  
L  
I  
  
C  
A  
L  
L  
I  
G  
R  
A  
F  
I  
E

INTERAZIONE  
FRA FARMACI



## Possibili cause di errore:

- Il carico di lavoro eccessivo
- La supervisione insufficiente
- Le tecnologie e le strutture edilizie inadeguate
- La comunicazione inadeguata tra gli operatori
- Incompetenza o inadeguata esperienza
- Frequente e rapida modificazione dell'organizzazione del lavoro (es. problema del turnover)

# Il Medico

## PRESCRIZIONE

Modalità di comunicazione con:

- Paziente
- Infermiere

Scarsa conoscenza del farmaco

- Farmacodinamica e farmacocinetica
- Dosi
- Modalità di diluizione
- Modalità di somministrazione

- Scelta errata di farmaco o prodotto
- Scelta errata della dose
- Via di somministrazione errata
- Frequenza di somministrazione errata
- Uso non appropriato delle diverse formulazioni

# Il Medico

REGISTRAZIONE DELLA PRSCRIZIONE	Grafia illeggibile
	Errore di scrittura
	Errore di prescrizione: <ul style="list-style-type: none"><li>• Dosaggio</li><li>• Orario di prescrizione</li><li>• Modalità di diluizione</li><li>• Modalità di assunzione</li></ul>
	Abbreviazioni

# Infermiere

**Errori nella  
somministrazione  
di terapie**

**Tipi di  
formulazione di  
farmaci che  
inducono  
facilmente errori**

Formulazioni liquide con diverse concentrazioni

Formulazione liquide orali preparate estemporaneamente

Fiale multidosi

Farmaci con confezione e etichette simili (es. farmaci che si differenziano solo per il dosaggio, evidenziato solo da una piccola scritta di colore diverso, oppure farmaci diversi ma con confezione molto simile ...)

Fiale con preparazione complessa o insolita

Fiale non iniettabili endovena (solo i.m.) (se esistono formulazioni di farmaci iniettabili solo e.v. o solo i.m. vanno separati in armadi o sedi diverse)

Cocktails farmacologici: sono vivamente sconsigliati

Sistemi di somministrazione insoliti o complicati

# Condizioni che riducono la compliance del paziente e favoriscono gli errori

- Patologia di base o pluripatologia
- Età
- Declino cognitivo
- Errore sulla posologia
- Errore sulla formulazione
- Mancanza di familiari
- Errata interpretazione delle prescrizioni
- Errore di modalità di assunzione del farmaco:
  - Orario
  - Frequenza