Principi di Farmacoterapia Geriatrica

Stefano Volpato

(aa 2019-2020)

Università degli Studi di Ferrara

Dipartimento di Scienze Mediche

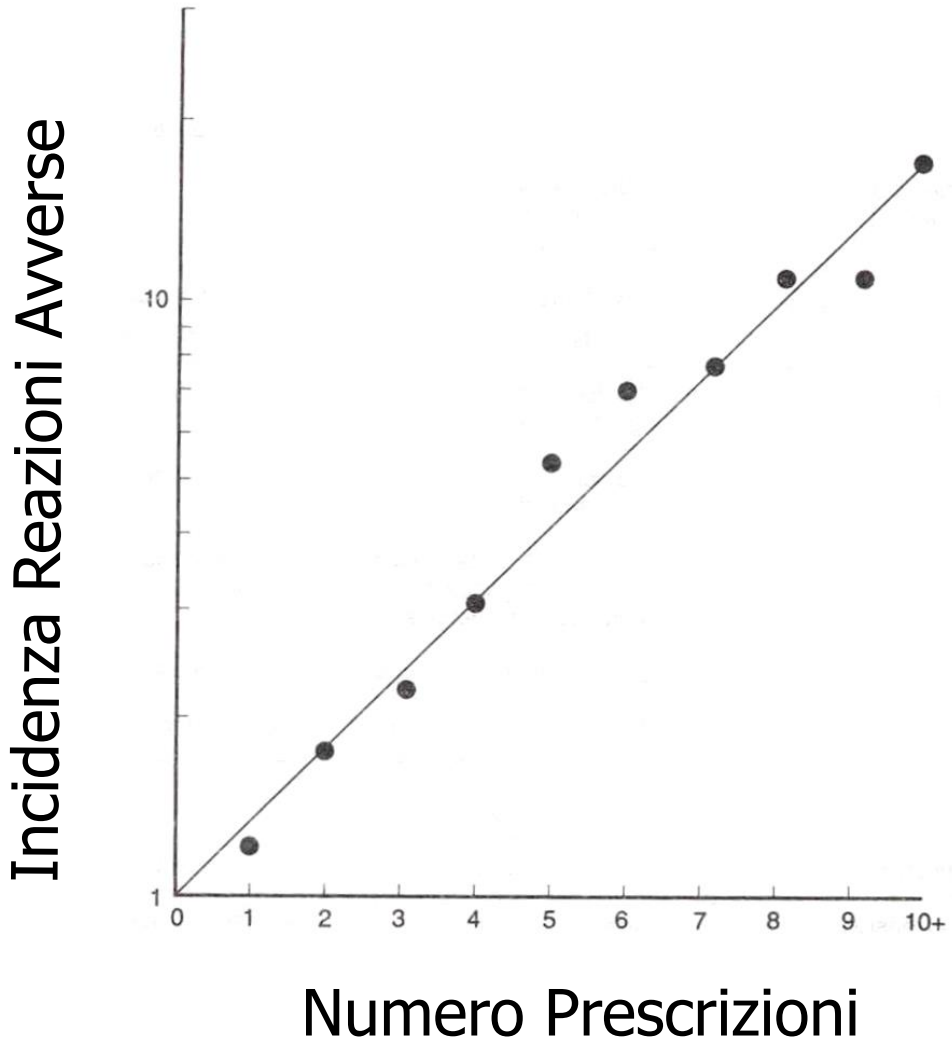
Obiettivi formativi

- ✓ Capire le modificazioni di farmacocinetica e farmacodinamica legate all'invecchiamento
- ✓ Conoscere il concetto di reazione avverse ai farmaci
- ✓ Conoscere la classificazione delle reazione avverse ai farmaci
- ✓ Capire le principali problematiche nella prescrizione farmacologica nel paziente anziano

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

- L'invecchiamento modifica sia la cinetica che la dinamica dei farmaci
- Gli anziani:
  - sono affetti da molteplici patologie croniche che, interagendo con i farmaci somministrati, ne influenzano la risposta
  - 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.



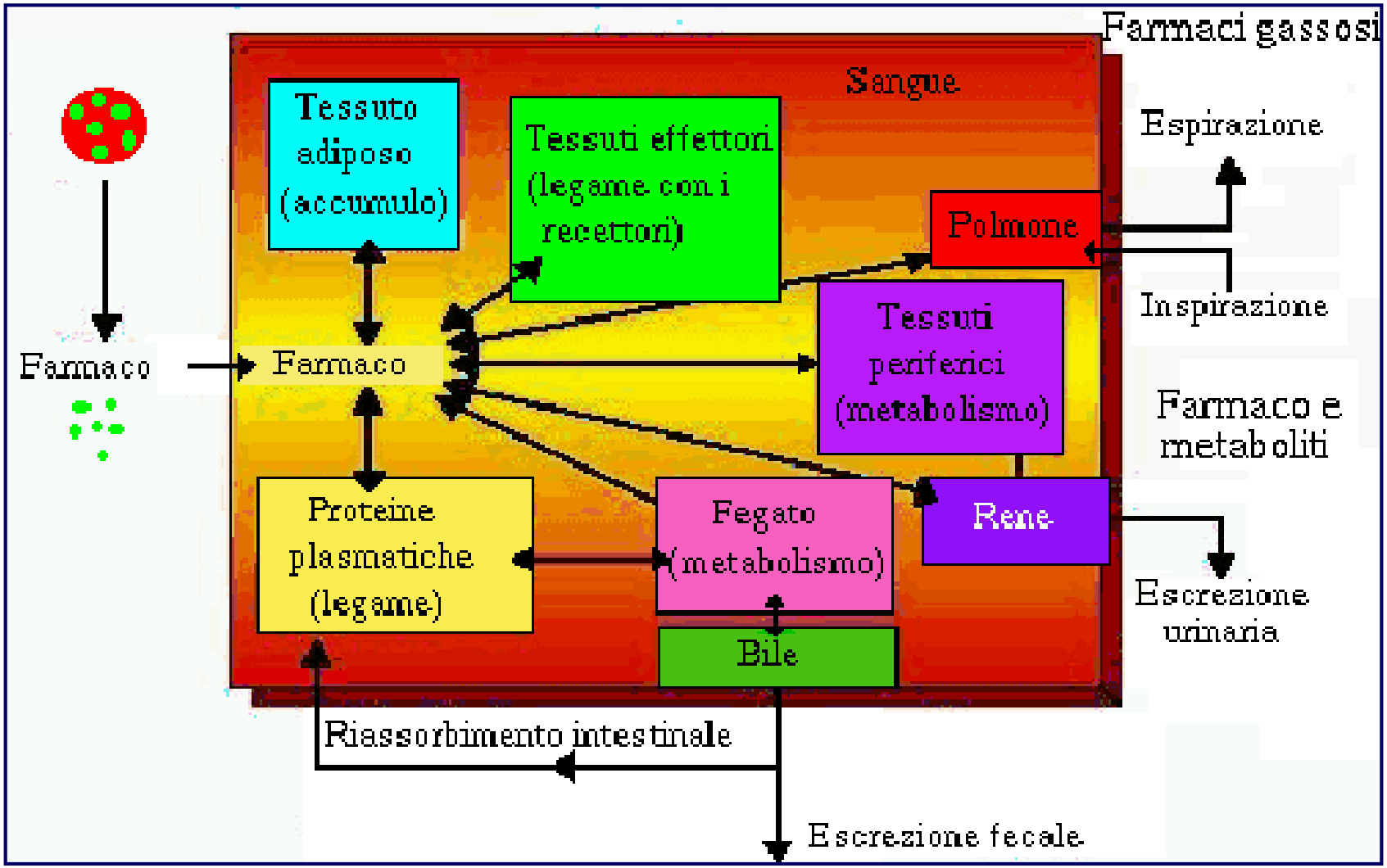
Carbonin PU et al. JAGS 1991

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 dall'***assorbimento*** della molecola ed è legata alla ***via di somministrazione***

Farmacocinetica



Farmacocinetica e invecchiamento

- ***Via orale:*** 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 splancnico
- 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, non sembrano essere di grande entità per i farmaci di uso più comune.

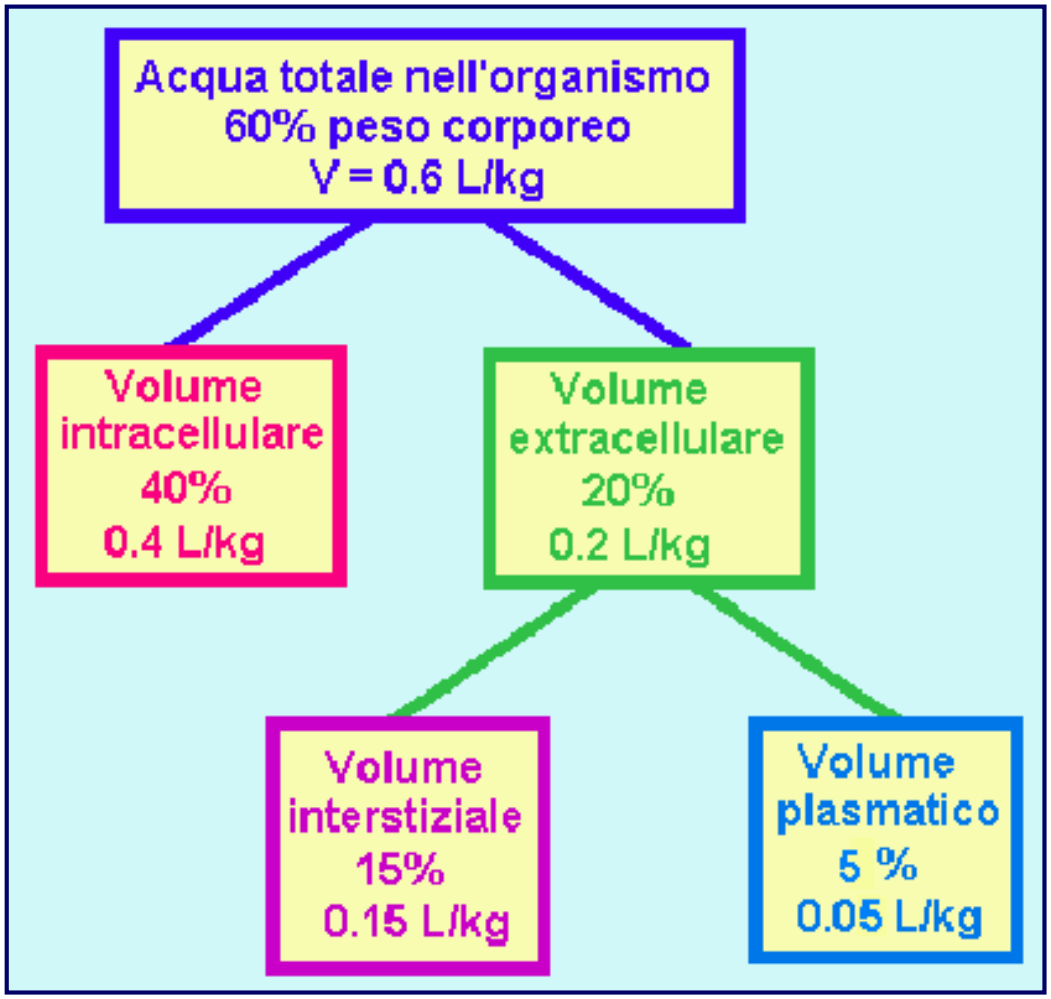
Farmacocinetica e invecchiamento

- ***Somministrazione endovenosa:*** biodisponibilità del 100%,
- ***Somministrazione per via intramuscolare o sottocutanea:***
- 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 fibro-adiposi, possano determinare una ***riduzione*** o quantomeno una importante ***variabilità*** nell'assorbimento dei farmaci
- 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 e invecchiamento

- ✓ Nel circolo ematico il farmaco si distribuisce secondo le proprie caratteristiche fisico-chimiche:
- ✓ Il ***volume di distribuzione*** (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
- ✓ 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.

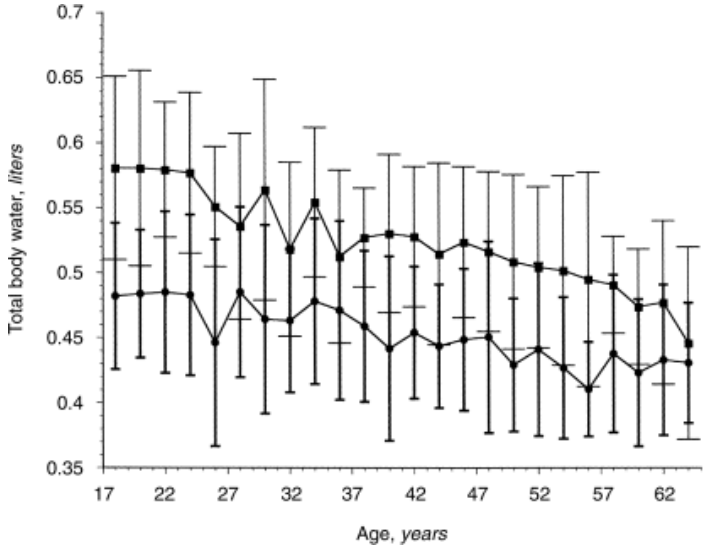
Volume di distribuzione

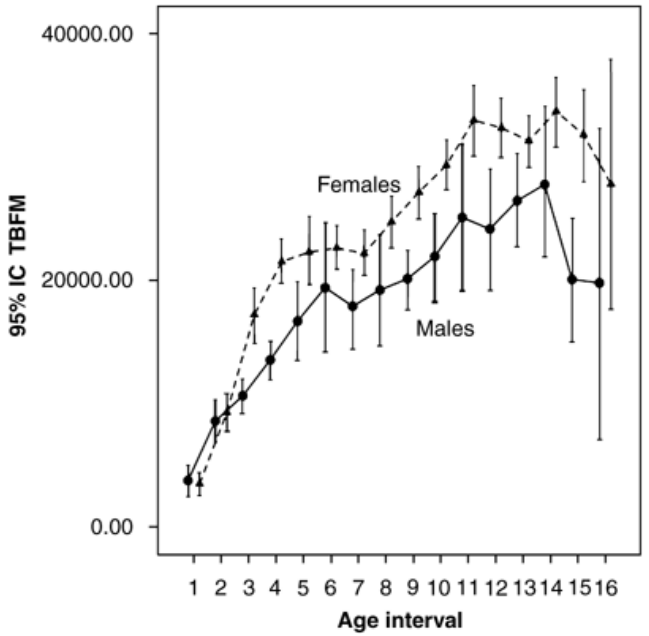


Farmacocinetica e invecchiamento

- ✓ La riduzione della gittata cardiaca rallenta la distribuzione dei farmaci ai tessuti rendendo più pericoloso l'utilizzo di dosi "da carico".
- ✓ Alterazioni locali di flusso (arteriosclerosi) possono influenzare i fenomeni di distribuzione
- ✓ La ***massa magra*** che l'***acqua totale tendono a diminuire*** parallelamente ad un ***aumento relativo del tessuto adiposo***.

Farmacocinetica e 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.
- ✓ 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 ai farmaci:Definizione

- ✓ Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) comprendono un'ampia varietà di reazioni farmacologiche di tipo tossico che si verificano durante il trattamento
- ✓ Risposta ad un farmaco,nociva e non intenzionale, 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 prescrivibili clinicamente, ma viene esclusa l'overdose accidentale o deliberata

Reazione avverse ed eventi avversi ai farmaci

- ✓ "Spontanee" o perlomeno non chiaramente riconducibile ad errore medico
- ✓ Secondarie ad errore medico

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

- ✓ **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.

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

FARMACO	ADR tipo A	ADR tipo B
Antidepressivi	Sedazione Effetti anticolinergici	Epatotossicità
Ansiolitici	Sedazione	Epatotossicità
Beta-bloccanti	Bradicardia Ipotensione	Epatotossicità
FANS	Erosioni gastriche Dispepsia	Epatotossicità

Classificazione delle ADRs in base alla gravità

Livello 1	L'ADR non richiede che venga modificato il trattamento con il farmaco sospettato
Livello 2	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.
Livello 3	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.
Livello 4	a) una ADR di livello 3 che prolunghi lo stato di malattia di almeno 1 g. b) L'ADR causa il ricovero.
Livello 5	Una ADR di livello 4 che richieda una unità di terapia intensiva
Livello 6	Una ADR che causa un danno permanente al paziente
Livello 7	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

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

Identificazione delle ADR: Algoritmo di NARANJO

Algoritmo di Naranjo per la Causality Assesment delle ADR	Sì	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	
			Punteggio Totale	

Interpretazione dei punteggi:
≥ 9 = altamente probabile (certa)
da 5 a 8 = probabile
da 1 a 4 = possibile
≤ 0 = dubbia

Tipi di Errore in Medicina

Diagnostic
- Error or delay in diagnosis
- Failure to employ indicated tests
- Use of outmoded tests or therapy
- Failure to act on results of monitoring or testing

Treatment
- Error in the performance of an operation, procedure, or test
- Error in administering the treatment
- Error in the dose or method of using a drug
- Avoidable delay in treatment or in responding to an abnormal test
- Inappropriate (not indicated) care

Preventive
- Failure to provide prophylactic treatment
- Inadequate monitoring or follow-up of treatment

Other
- Failure of communication
- Equipment failure
- Other system failure

Kohn et al, 1999

Fasi nella preparazione e somministrazione dei farmaci

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

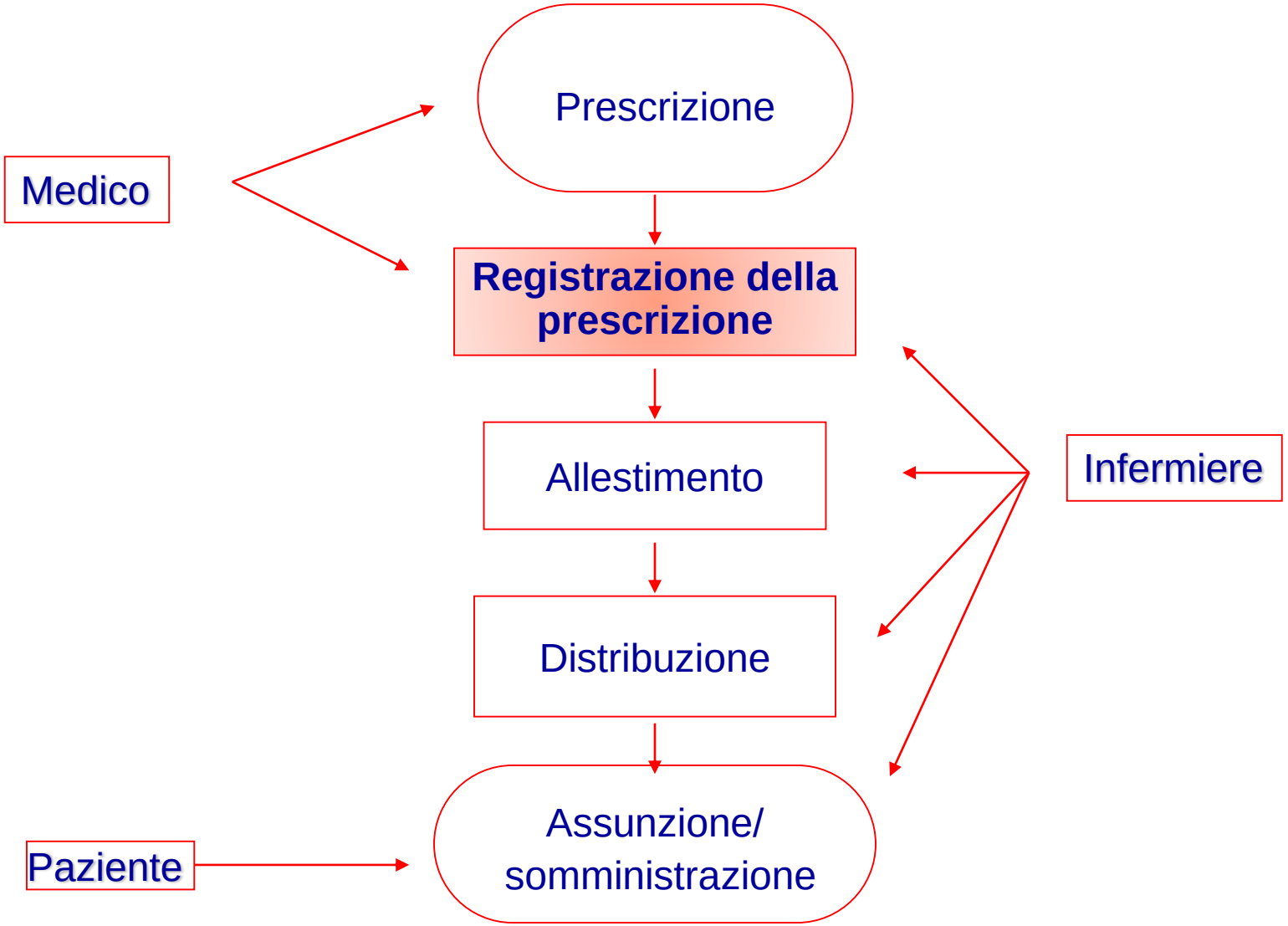
Monitoring

- 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

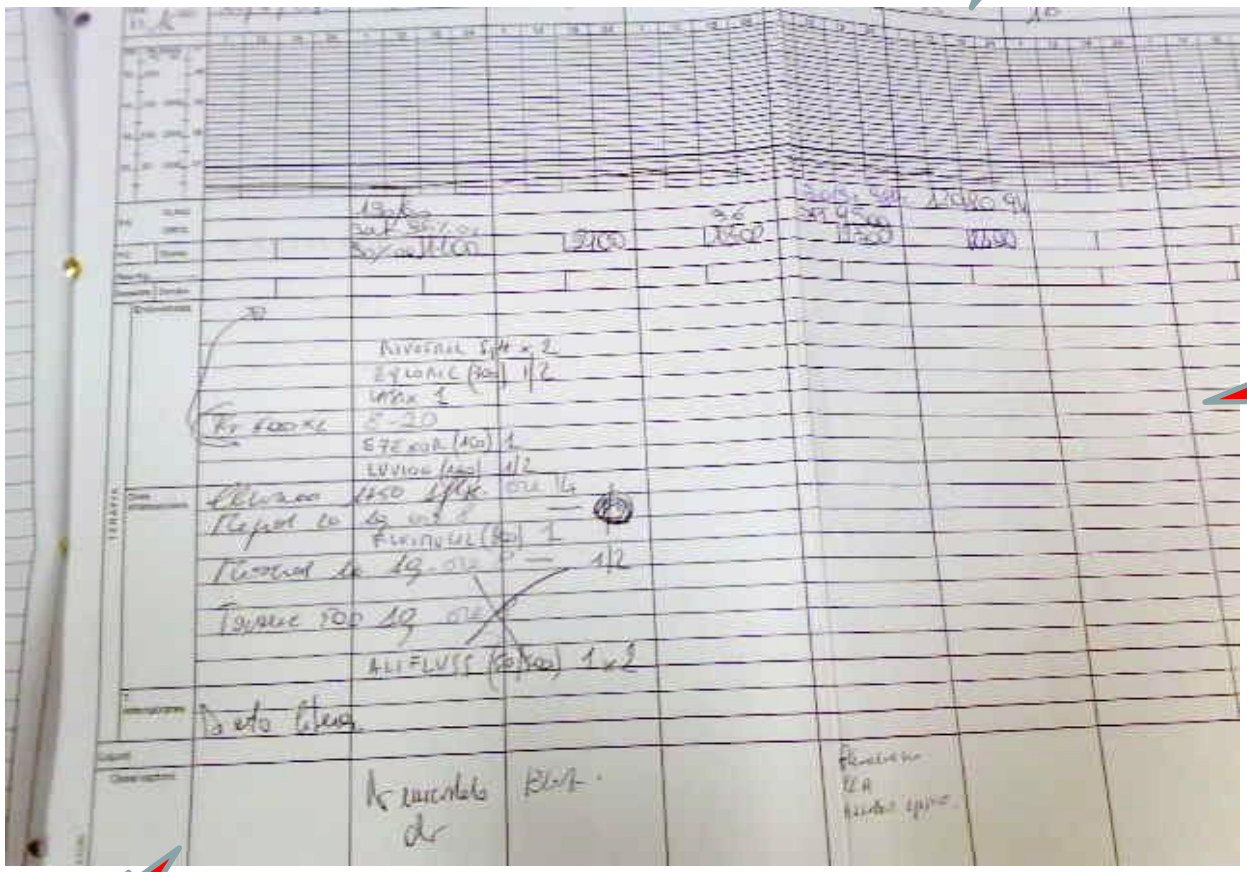
Il Processo della Terapia Farmacologica



Cause Prossimali di Errore nell'uso dei Farmaci

INCOMPLETEZZA DELLE INFORMAZIONI

DOSAGGIO SBAGLIATO



CALLIGRAFIE INCOMPRENSIBILI

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)

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 prescrizione
- ✓ Errore di modalità di assunzione del farmaco:
  - ✓ Orario
  - ✓ Frequenza

Ruolo dell'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)
	Coktails farmacologici: sono vivamente sconsigliati
	Sistemi di somministrazione insoliti o complicati