

## Item 1

### **Impatto dei cambiamenti fisiologici età-correlati sulla selezione dei farmaci, in particolare quelli di rene, fegato, composizione corporea e SNC**

L'invecchiamento comporta cambiamenti a livello dei principali organi e apparati che possono avere implicazioni sulla prescrizione dei farmaci. Le alterazioni della composizione corporea (aumento massa grassa e diminuzione massa magra) comportano un aumento del volume di distribuzione dei farmaci liposolubili con possibilità di accumulo. La riduzione della frazione di albumina comporta cambiamenti nel legame con i farmaci solo per quelli ad elevata estrazione epatica, fortemente legati alle proteine e somministrati per via endovenosa (per esempio, aloperidolo, lidocaina, midazolam, propranololo, e verapamil).

L'effetto dell'invecchiamento sull'attività e sull'espressione di molti recettori è riconosciuto. Tuttavia, gli effetti dell'invecchiamento sulla farmacodinamica dei farmaci che agiscono su quei recettori è meno chiaro. I cambiamenti nel sistema beta-adrenergico con down-regulation recettoriale, aumentati livelli plasmatici di noradrenalina e ridotta risposta bronco dilatatoria ai beta2 agonisti.

I cambiamenti a livello dell'apparato cardiovascolare quali ispessimento della parete dei vasi arteriosi, diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca, aterosclerosi e ridotta elasticità della parete dei vasi sanguigni comportano una ridotta risposta ai passaggi posturali, ipertrofia ventricolare sinistra, aumento della pressione arteriosa sistolica.

Per quanto riguarda il sistema nervoso centrale, si riduce il flusso ematico e si riducono le sinapsi e alcuni neurotransmettitori con un aumento generico di sensibilità e di risposta agli agenti psicotropi, una ridotta mobilità e attività motoria volontaria; aumenta l'incidenza di delirium.

La biodisponibilità di ogni farmaco somministrato per via orale dipende da diversi fattori, la frazione di farmaco assorbita dalla mucosa gastrointestinale, la frazione della dose assorbita che arriva al flusso portale non metabolizzata, e il primo passaggio a livello epatico. L'apparato gastroenterico si modifica con riduzione della pepsina e della produzione di acido cloridrico con aumento del pH gastrico, disfunzione della motilità, diminuzione del flusso ematico gastro-intestinale, riduzione del volume e del flusso sanguigno del fegato. Questi cambiamenti comportano il ridotto assorbimento e metabolismo di diversi farmaci, e una diminuzione del volume di distribuzione di farmaci idrosolubili. I farmaci che richiedono un ambiente acido per essere ionizzati saranno affetti da tali cambiamenti (per esempio, chetoconazolo, ferro). Un ritardato svuotamento gastrico può indurre l'aumento della biodisponibilità di farmaci quali la levodopa.

La riduzione del flusso ematico epatico e la diminuzione dell'attività enzimatica ossidativa del fegato comportano l'aumento della concentrazione dei farmaci a elevata clearance epatica o metabolizzati dal fegato. La riduzione dell'immunità a varie malattie e la maggiore suscettibilità alle infezioni comportano un aumento dell'uso di antibiotici.

Dal punto di vista osteomuscolare, la riduzione della massa magra, la presenza di osteoartrosi e osteoporosi aumentano tutti il rischio di cadute e di fratture e aumentano l'utilizzo di anti-dolorifici.

La riduzione del flusso ematico renale, del filtrato glomerulare e della secrezione tubulare comportano un effetto prolungato di farmaci escreti dal rene per aumento della concentrazione ed emivita di tali farmaci.

L'apparato respiratorio si modifica con una riduzione della capacità vitale, un aumento della rigidità della gabbia toracica e una riduzione della forza e resistenza dei muscoli respiratori con aumento della percezione della dispnea.

Difetti sensoriali quali della vista, dell'udito e del gusto comportano una riduzione dell'aderenza alle terapie.

Inoltre, con l'invecchiamento si realizzano una serie di modificazioni specifiche a livello della cinetica e della dinamica dei farmaci. La farmacocinetica comprende l'insieme dei processi che determinano la concentrazione e la velocità di comparsa, distribuzione ed eliminazione del farmaco. La farmacocinetica include anche la biodisponibilità cioè la quantità del farmaco che raggiunge il circolo ematico rispetto a quello somministrato e la clearance che indica la velocità di eliminazione di un farmaco dall'organismo. La farmacodinamica comprende l'insieme dei processi che determinano l'effetto farmacologico.

Nella Tabella 1 sono descritti i principali cambiamenti legati all'invecchiamento nella farmacocinetica dei farmaci, quindi nell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione e le eventuali implicazioni cliniche.

Nella tabella 2 sono descritti i principali cambiamenti legati all'invecchiamento nella farmacodinamica dei farmaci e le eventuali implicazioni cliniche.

Tabella 1	Cambiamenti nella farmacocinetica	Possibili implicazioni cliniche
<b>Assorbimento</b>	<p>Diminuzione del numero di cellule parietali gastriche con riduzione delle secrezioni salivare e gastrica e aumento del pH gastrico, ipocloridria o acloridria</p> <p>Riduzione della motilità gastrica e dell'attività sfinteriale (ritardato svuotamento gastrico)</p> <p>Riduzione del flusso sanguigno mesenterico fino al 40-50%, atrofia della mucosa</p> <p>Riduzione funzionale del trasporto attivo</p> <p>Riduzione del flusso ematico epatico, riduzione del filtro 'primo-passaggio'</p>	<p>Agenti labili a pH acido a dosi normali possono avere una risposta maggiore (penicillina, eritromicina, levodopa)</p> <p>Ridotto l'assorbimento di farmaci che richiedono trasporto attivo (calcio, acido folico, ferro, vitamina B12)</p> <p>La biodisponibilità di farmaci che hanno un elevato metabolismo di primo passaggio potrebbe aumentare significativamente (propranololo, labetalolo, morfina)</p> <p>I farmaci idrosolubili (digossina, teofllina, morfina, aminoglicosidi, etanolo) tendono ad avere un ridotto volume di distribuzione con più elevati livelli sierici.</p>
<b>Distribuzione</b>	<p>Diminuzione di proteine trasportatrici come albumina e incremento di alfa-1 glicoproteina. I farmaci acidi (diazepam, fenitoina, warfarin, acido acetilsalicilico) si legano principalmente all'albumina, mentre i farmaci basici (propranololo, chinidina, imipramina) si legano alla alfa-1 glicoproteina.</p> <p>Alterazioni nella composizione corporea: 10-20% riduzione dell'acqua corporea, 25-30% riduzione della massa magra, aumento del grasso corporeo</p>	<p>I farmaci lipido-solubili (diazepam, lorazepam, oxazepam, tiopentale) hanno un aumentato volume di distribuzione con ridotti livelli sierici.</p> <p>La riduzione del volume di distribuzione dei farmaci idrosolubili tende ad essere bilanciata da una riduzione della clearance renale, con poco o nessun effetto sull'emivita dei farmaci.</p> <p>I cambiamenti del volume di distribuzione condizionano la quantità di farmaco necessaria per il 'carico' o il tempo necessario per raggiungere lo 'steady-state' (cautela soprattutto con farmaci psicotropi quali benzodiazepine)</p> <p>I cambiamenti del legame con le proteine possono essere rilevanti solo per i farmaci che hanno un basso volume di distribuzione e uno stretto indice terapeutico.</p>

	<b>Cambiamenti nella farmacocinetica</b>	<b>Possibili implicazioni cliniche</b>
<b>Metabolismo</b>	<p>La clearance epatica dipende dalla capacità del fegato di estrarre i farmaci dal flusso sanguigno mentre passano <u>dall'organo</u> e dal flusso ematico epatico</p> <p>La velocità del metabolismo è influenzata dall'età, il fumo, la nutrizione, le malattie croniche, il tipo di farmaco, la funzione epatica e l'albumina sierica.</p> <p>L'invecchiamento è associato ad una riduzione del 20-30% del volume epatico e da circa il 20-50% di riduzione del flusso sanguigno epatico.</p> <p>Metabolismo di fase I (idrolisi, ossidazione, riduzione): è soprattutto l'ossidazione che si riduce con l'età</p> <p>Metabolismo di fase II (coniugazione): è relativamente modificato dall'età</p>	<p>La riduzione del flusso ematico epatico influenza principalmente la clearance di farmaci con un elevato tasso di estrazione, come propranololo, morfina, clometiazolo</p> <p>Vi è una riduzione significativa di molti farmaci metabolizzati dai meccanismi di fase I: serotoninergici, teofillina, diazepam, chinidina, piroxicam, bupropione, nefazodone, mirtazapina</p> <p>I farmaci metabolizzati con coniugazione o glucuronidazione non sono significativamente alterati</p> <p>L'effetto dell'invecchiamento su diverse specie di citocromo P450 è ancora controverso</p> <p>L'effetto dell'invecchiamento sulla P-glicoproteina è ancora in fase di studio</p>
<b>Escrezione</b>	<p>La massa del rene diminuisce di circa il 10-20%</p> <p>Il flusso ematico renale diminuisce dell'1-2% ogni anno dall'età di 40 anni</p> <p>Il filtrato glomerulare diminuisce da 0.75 a 1.05 mL/min/anno dall'età di 20 anni fino ai 90 anni</p> <p>La diminuzione del flusso ematico renale supera la diminuzione dell'eiezione cardiaca</p> <p>La funzione tubulare decresce in proporzione al filtrato glomerulare</p> <p>La funzione renale potrebbe ridursi dal 40-50% con l'invecchiamento</p>	<p>La creatinina mia spesso rimane stabile, ma la misurazione della clearance della creatinina devono tenere in considerazione la perdita di massa muscolare magra</p> <p>Il filtrato glomerulare può essere stimato con equazioni empiriche (Cockcroft-Gault e MDRD, Modification of Diet in Renal Disease Study equativo)</p> <p>I farmaci che sono escreti immutati dal rene (quali amino glicosidi, digossina, gabapentin e litio) possono accumularsi anche se somministrati in dosi corrette e dovrebbero essere attentamente monitorati</p> <p>La riduzione della funzione renale può modificare in modo significativo non solo i farmaci escreti dal rene, ma anche i farmaci che sono metabolizzati dal fegato</p> <p>La perdita di funzione tubulare è importante per i farmaci eliminati tramite secrezione tubulare stessa (come penicillina, cimetidina, litio)</p>

Tabella 2	Cambiamenti nella farmacodinamica	Possibili implicazioni cliniche
	<p>L'impatto dell'invecchiamento sulla sensibilità e la tolleranza ai farmaci varia in base al tipo di farmaco</p> <p>I cambiamenti osservati possono risultare da alterazioni nelle interazioni farmaco-recettore (come cambiamento nel numero e/o affinità dei recettori), alterazioni nel segnale post-recettoriale o alterazioni dei meccanismi omeostatici</p> <p>I cambiamenti legati all'invecchiamento del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale hanno ricevuto la maggiore attenzione e studio</p>	<p>Aumento della sensibilità alle benzodiazepine (quali sedazione eccessiva e confusione) con aumento del rischio di caduta e fratture</p> <p>Aumento della sensibilità ai gli effetti anticolinergici dei farmaci (come agitazione, confusione, delirium, ipotensione ortostatica)</p> <p>Aumento della sensibilità a farmaci anestetici (come micovaronio e pancuronio)</p> <p>Ridotta funzione beta-adreno-recettoriale</p> <p>Ridotta sensibilità all'effetto del verapamil sulla conduzione cardiaca</p> <p>Ridotta sensibilità agli effetti cronotropi dell'isoprenalina</p> <p>Aumento dell'inibizione della sintesi dei fattori vitamina k-dipendenti da parte del warfarin</p>

## References

Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millenium. *J Comorbidity* 2011;1:28-44

McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56 :163-84

Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodymamics; basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:6-14