

YAŞLILARDA FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE FARMAKOLOJİK YAKLAŞIM

Ahmet ULUGÖL*, İsmet DÖKMECİ*

ÖZET

Gelişmiş ülkelerde yaşlıların genel nüfusa oranları sürekli artmaktadır. Bu yaş grubunda birden çok hastalığın birarada seyretmesi, ekonomik ve sosyal durumları ve ilaçların yan etkilerine daha duyarlı olmaları geriatrik farmakoloji'ye önem kazandırmaktadır.

Yaşla birlikte vücut fonksiyonlarında birçok farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler ortaya çıkar. Uyuncun bozulması yaşlıarda ilaçla tedaviyi etkileyen diğer bir faktördür. Vücut fonksiyonlarındaki fizyolojik değişiklikler ve diğer faktörler göz önünde tutularak ve bazı temel ilkelere uyularak geriatrik ilaç tedavisinde başarı sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Farmakokinetik değişiklikler, farmakodinamik değişiklikler, geriatrik tedavi.

SUMMARY

PHYSIOLOGICAL CHANGES AND PHARMACOLOGICAL APPROACH IN THE ELDERLY

The proportion of elderly people in the population of well-developed countries is increasing steadily. The elderly are subject to a variety of complaints and adverse drug reactions become more common with increasing age. Because of these reasons and their poor socio-economical status, geriatric therapy is being a matter of great import.

The aging process can markedly influence drug kinetics and pharmacodynamic response. In the elderly, there is also evidence of non-compliance. Knowledge of the physiological changes in body functions and the potential for drug-related problems shares greatly in the success of geriatric therapy.

Key words: Pharmacokinetic changes, pharmacodynamic changes, geriatric therapy.

* T.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı.

GİRİŞ

Yaşlılık sınırının kesin olarak belirlenmemiş olmasına karşın, genelde kabul edilen alt sınır 65 yaş'tır. A.B.D. de genel nüfusun %12'sini temsil eden yaşıllar, tedavide kullanılan ilaçların yaklaşık %35'ini tüketmektedirler (1). Ülkemizde ise yaşılların genel nüfusa oranı 1985 nüfus sayımına göre %4,19'dur (2). 2000 yılında A.B.D.de 65 yaş üzerindekilerin oranının %17 olması bekendiği gibi, diğer gelişmiş ülkelerde de yaşılların genel nüfusa oranlarının sürekli olarak artması, geriatrik tedaviye olan ilgiyi artırmaktadır (1).

Yaşlanma ile ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerin kişiden kişiye farklılık göstermesi, tedavide hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi kavramına önem kazandırmaktadır (3). Ayrıca, yaşıllarda birden çok hastalığın birarada seyretmesi, ekonomik ve sosyal koşulların yeterli düzeyde olmaması ve en önemlisi ilaçların istenmeyen etkilerine daha duyarlı olmaları bu yaş grubuna özel bir farmakolojik yaklaşımı gerekliliktedir (1, 2, 4, 5).

Klinik çalışmalar, yaşıllarda ilaçların istenmeyen yan etkilerinin daha sık görüldüğü teorisini desteklemektedir. İlaç kullanan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarla yan etkilerin ve zehirlenmelerin ortaya çıkışa sikliğinin arttığı saptanmıştır (5, 6, 7, 8, 9). Lavarenne ve ark. en sık görülen yan etkiler arasında ilk beş sırayı deri hastalıkları (%21,8), nörolojik bozukluklar (%10,2), hematolojik bozukluklar (%9,7), sindirim sistemi bozuklukları (%9,7) ve hemorajik bozuklukların (%9,6) aldığı göstermiştir (6). Bu yan etkilerden en fazla sorumlu tutulan ilaçlar ise antibiyotikler (%17,1), kardiyak ilaçlar (%13,2), hipertansiyon tedavisinde kullanılan diüretikler (%11,6) ve antiinflamatuar ilaçlar (%11,3)'dır (6). Yaşıllarda yan etki görülmeye sikliğinin artışı çeşitli nedenlere bağlıdır (9,10):

a- Yaşılların daha fazla ilaç kullanmaları: 75 yaş üzeri hastaların %87'si düzenli olarak ilaç kullanır ve bunların %34'ü günde 3-4 ilaç almaktadır. En sık kullanılan ilaçlar diüretikler (%34), analjezikler (%27), trankilizan ve antidepresanlar (%24), hipnotikler (%22) ve digitalikler'dir (%20).

b- Yaş artışı nedeniyle farmaakokinetiklerin değişimine bağlı olarak ilaçların plazma düzeylerinin yükselmesi.

c- Hemostatik mekanizmaların bozulmasına bağlı olarak hemostazise etkili ilaçların artan etkileri,

- d- Bazı sistemlerin, özellikle de santral sinir sisteminin, bazı ilaçların etkilerine daha duyarlı olması.
- e- İmmun yanıt değişikliklerinin ortaya çıkmasına bağlı olarak allergik reaksiyonların görülmeye sikliğinin artması.
- f- Yaşlı hastalarda uyuncun azalması.

Major organ sistemlerinin çoğunun fonksiyonel kapasite ölçümleri, genç erişkinlik döneminden (~25 yaş) başlayarak yaşam boyunca belli oranlarda düşüş gösterir. Orta yaşı platosu olmayan bu düşüş 45 yaşından sonra daha linear bir hal alır ve yaşılıkta iyice belirginleşerek son derece önem kazanır (4). Yaşlanma ile vücut fonksiyonlarında ortaya çıkan bu fizyolojik değişiklikler 2 bölümde incelenebilir: farmakokinetik değişiklikler, farmakodinamik değişiklikler.

FARMAKOKINETİK DEĞİŞİKLİKLER

Absorbsiyon: Hem ilaç özellikleri (polarite, solubilité, iyonizasyon vb.), hem de hasta değişkenleri (gastrik pH, boşalma hızı vb.) ilaç absorbsiyonunun hız ve miktarını değiştirebilir. Yaşlı hastalar tükrük salgısının azalması nedeniyle tablet ya da kapsülleri yutmakta zorlanırlar. Bu nedenle mümkün olduğunda ilaçları yaşlılara sıvı formlarıyla vermek gereklidir (2, 11).

Yaşlanma ile gastrointestinal kanalda ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler gastrik pH'ın yükselmesi, mide boşalma süresinin gecikmesi ve gastrointestinal motilite ile barsak kan akımının ve ince barsak muküz yüzeyinin azalmasıdır (1, 2, 8, 11). Mide pH'sındaki düşüşün klorazepat'ın etkisini azaltması, ilacın aktif metaboliti desmetildiazepam'a asid bağımlı hidrolizini etkilemesi nedeniyledir (12).

Mide boşalma süresinin gecikmesi: a- non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar gibi potansiyel olarak ülserojenik ilaçların mide ile temas sürelerinin ve dolayısıyla yan etkilerinin artmasına; b- antasid ilaç interaksiyonlarının görülmeye sikliğinin artmasına; c- çözünmesi güç olan bazı ilaçların absorbsiyonunun artmasına; d- absorbsiyonun gecikmesine bağlı diare oluşmasına ve e- zayıf bazik SSS ilaçlarının etkilerinin başlamasının gecikmesine neden olur. Gastrointestinal kanaldaki bu fizyolojik değişikliklerin ilacın absorbsiyon miktarından çok, absorbsiyon hızını azalttığı görüşü kabul edilmektedir (1, 2, 11).

Yaşlılarda aktif transport mekanizmalarının bozulmasına bağlı olarak şeker (galaktoz), vitaminler (tiamin, folik asit) ve minerallerin (kal-

siyum, demir) absorbsiyonları azalır. Bu nedenle yaşlılara multivitamin/mineral takviyesinin yapılması uygun olabilir.

Tam olmayan absorbsiyon sonucu birçok ilaçın biyoyararlanımının azalmasına karşın, propranolol, verapamil ve labetolol gibi karaciğerden ilk geçişte elmine olan ilaçların (first-pass effect) biyoyararlanımları karaciğer kan akımının azalmasına bağlı olarak enzimatik yıkılının engellenmesi nedeniyle artış göstermektedir. Tolbutamid, fenitoin, prednison, furosemid ve digoksin'in biyoyararlanımlarında ise büyük bireysel farklılıklar gözlenmiştir. Mide pH'sının yükselmesine bağlı olarak penisiller gibi zayıf asidik ilaçların biyoyararlanımlarında da artış ortaya çıkmaktadır (1, 2, 10).

Yaşlılara i.m. ilaç uygulanımında, bölgesel kan akımının azalmasına bağlı olarak absorbsiyonda bir yetmezlik söz konusudur. Bu nedenle yaşlı hastalara ve özellikle akut konjestif kalp yetmezliği gibi hastalığı olanlara ilaçları mümkün olduğunca i.v. yoldan vermek gereklidir.

Dağılım: Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan kilo kaybı, yağsız vücut ağırlığında azalma ve yağın kas ve vücut sıvılarına oranında artış gibi fizyolojik değişiklikler ilaçların hedef organlara dağılımlarını etkilerler. Total vücut suyunun 20 ve 80 yaşları arasında %10-15 oranında azaldığı; yağ dokularının vücut ağırlığına oranının erkeklerde %18-36, kadınlarda %33-45 oranında arttığı bildirilmiştir (13). Diazepam ve lignokain gibi yağda çözünen ilaçların dağılımlarının artmasına karşın, digoksin gibi polar ilaçların dağılımları azalır. Yağda çözünen ilaçların adipoz dokuda daha fazla birikmelerine ve etkilerinin uzamasına bağlı olarak toksik etkileri ortaya çıkabilir. Yaşa birlikte organ ve dokulara olan kan akımı da azalır. Bu durum ilaçların dokulara dağılım fazının uzamasına neden olur.

Ilaçların dokulara dağılımlarını etkileyen diğer bir önemli faktör yaşla birlikte plazma proteinlerine bağlamadaki değişikliklerdir. Total protein miktarının değişmemesine karşın, plazma albumin düzeyinde bir düşüş (%15-20), gamma globulin konsantrasyonlarında ise bir artışı olduğu belirtilmektedir. α_1 -asid glikoprotein seviyelerinde ise bir değişme olmadığı, ya da hafif bir artışı olduğu gözlenmektedir (1, 2, 8, 10, 11, 14). Naproxen, diflunisal, salisilat, asetazolamid, valproat, tolbutamid ve fenitoin'in plazma proteinlerine bağlanmalarında azalma olduğu bildirilmiştir (14). NSAİ ilaçların artan kan seviyeleri, yaşlıarda peptik ül-

ser nedeniyle oluşan gastrik kanamaların görülme insidensinin artışından sorumlu olabilir.

Metabolizma: İlaçlar vücuttan primer olarak karaciğerde metabolizma, böbreklerde ekskresyon ya da her ikisinin kombinasyonu yoluyla elimine olurlar. Total vücut klerensindeki bir azalma, ilaçların ortalama plazma konsantrasyonlarında ve farmakolojik yanitta bir artışa ve bunun sonucunda toksik etkilerin ortayamasına neden olur.

Karaciğer metabolizması: Önemli derecede kan akımına bağlıdır. 25-65 yaşları arasında karaciğer kan akımında belirgin bir düşüş olur. Bu düşüş konjestif kalp yetmezliği durumunda daha da artar. Bu duruma bağlı olarak β -blokerler, lidokain ve narkotik analjezikler gibi metabolizmaları büyük ölçüde karaciğerden olan ilaçların plazma konsantrasyonları toksik düzeylere ulaşabilir (1, 4, 10).

Karaciğer kan akımına ek olarak, yaşlanma, bazı karaciğer enzimlerinin intrinsik aktivitelerini de değiştirerek hepatik klerens hızını etkileyebilir. Özellikle Faz 1 oksidatif metabolizmanın alprazolam, diazepam, klordiazepoksid, midazolam, propranolol, notriptilin, teofilin gibi bazı ilaçlar için belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir (10). Yaşlıarda amitriptilin, imipramin ve tioridazin'in enzimatik demetilasyonunun da azalduğu belirtilmiştir (4, 10, 11).

Faz II enzimatik reaksiyonlarıyla eliminé olan lorazepam ve temazepam gibi ilaçların etkilerinde değişiklik gözlenmemiştir. İlaç metabolizmasının, yaşlanmanın yanı sıra, genetik, sigara, diet, seks, diğer ilaçlar ve hastalıklar gibi faktörler tarafından da etkilenebileceği göz önünde tutulmalıdır (2, 15, 16).

Böbreklerden atılım: Yaşlılardaki ilaç biriminin en önemli nedeni renal fonksiyonlardaki azalmadır. 20 yaş sonrası her yıl yaklaşık 1ml/dak/ 1.73m^2 olan glomeruler filtrasyon hızı sonucu yaşlılıkta glomeruler filtrasyon işlevi %50 oranında azalır. Yaşlıarda glomeruler filtrasyonla birlikte tubuler sekresyon ve aktif tubuler reabsorbsiyon da bozulur ve bu değişiklikler sonucu plazma kreatinin ve üre konsantrasyonları artar (11).

Böbrek fonksiyonları %30'dan daha fazla bozulduğunda böbreklerden atılan ilaçların dozlarını ayarlamak gereklidir. Ortaya çıkabilecek ilaç toksisitelerini önlemek için klirens 30 ml/dak'ın altına düşüğünde doz

ayarlamasına başlanmalıdır (1, 10). Büyük ölçüde böbreklerden elimine olan ve kolayca birikimleri nedeniyle dozlarının ayarlanması gereken ilaçlardan bazıları şunlardır: asetazolamid, amantadin, aminoglikozidler, digoksin, disopiramid, fenobarbital, furosemid, klorpropamid, lityum, metotreksat, prokainamid, sefalosporinler, simetidin, tetrasiklinler (doksasiklin hariç).

FARMAKODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Yaşla birlikte hedef organlardaki farmakodinamik yanıtın değişmesi sonucu yaşlılarda birçok ilaç karşı duyarlılık artar. Farmakodinamik yanıtların değişmesi nörotransmiterlerin deplesyonuna (tükenmesine), hastalıklara, ya da fizyolojik değişikliklere bağlı olabilir. Yaşlanma ile birlikte asetilkolin, dopamin ve serotonin seviyelerinin düşügüne, monoamin oksidaz'ın enzimatik degradasyonunun azaldığına, kan basıncı değişikliklerine karşı baroreseptör yanıtının bozulduğuna, β -adrenerjik reseptörlerin duyarlılığının azaldığına ve ağrıya karşı toleransın artlığına dair kanıtlar elde edilmiştir (1, 17).

Hedef organ duyarlılığının değişmesi farmakolojik yanıtı barbitüratlar ve benzodiazepinlerde görüldüğü gibi artırabilir, ya da β -blokörler, β -agonistler ve kalSIYUM kanal blokerlerinde görüldüğü gibi azaltabilir. Yaşlıların narkotik analjezikler, antihipertansif ilaçlar, anti-parkinson ilaçlar, fenotiazinler ve antidepresanların toksik etkilerine de daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (1).

Beta reseptörlerdeki duyarlılık azalmasının reseptör sayısından çok c-AMP bağımlı protein kinaz aktivitesinin azalmasından kaynaklandığı bildirilmektedir (2, 3). Ayrıca, yaşlılarda insülin reseptörlerinin ve basal ganglionlarda kolinerjik reseptörlerin sayısının azlığı da belirtilmektedir (2, 3, 10). Yaşlılıkta hepatik ve renal klirenslerin azalması sonucu ilaçların S/R *enantiomeri* oranlarının da değiştiği gözlenmiştir. Bu durum yaşlı hastalarda rasemik bir ilaç olan verapamil'in toksisitesinin terapötik plazma konsantrasyonlarında ortaya çıkışını açıklayabilir (1, 10).

Yaşlılarda homeostatik kontrol mekanizmalarındaki bozulmalar da önemli bir problem teşkil etmektedir. Yaşla beraber ortalama kan basıncının artmasının yanı sıra, semptomatik ortostatik hipotansiyon insidensi de belirgin derecede artar. 50 yaş üzerindekilerde postprandial kan şekeriinin her yıl yaklaşık 1 mg/dl arttığı bildirilmektedir. Termoregülasyonda da bozulmalar saptanmıştır; yaşlılar hipotermiye zorlukla tolere edebilirler (2, 4).

Hastanın uyuncu ve uyulması gereken prensipler:

Yaşlılarda uyuncun yetersiz olması ilaçla tedavide önemli bir sorun teşkil eder. Yaşlı hastaların yaklaşık %60'ında uyuncun bozuk olduğu tesbit edilmiştir (10). Bu durum hafızada bir bozukluğa ya da ilacın nasıl kullanulacağını anlayamamalarına bağlı olabilir. Bu nedenle hastaya mümkün olduğunda az ilaç verilmeli, kullanım şekli ilaç kutusuna yazılımeli, hasta yakınlarına da ayrıca tarif edilmelidir.

Yaşlı hastalarda ilaç tedavisinin hem yararlı, hem de zararlı olma potansiyeli vardır. Bazı temel ilkelere uyularak geriatrik ilaç tedavisinde başarı sağlanabilir (4, 7, 10).

1. Dikkatli bir şekilde ilaç anamnesi alınmalıdır: Hastalık iyatrojenik olabilir, ya da yeni kullanılacak ilaçlar ile etkileşmeler ortaya çıkabilir.
2. İlacın farmakolojik etkisi her yönyle bilinmelidir.
3. İlaç minimum etkili dozuyla başlanmalıdır: Dozu artırmadan önce 3 geriatrik yarı-ömür beklenmeli, beklenen yanıt alınamazsa kan düzeyleri kontrol edilmelidir.
4. Mümkün olduğunda az sıklık ve miktarda ilaç verilmelidir. Bir den fazla ilaç kullanımı gerektiğinde, ilaçların günün aynı saatlerinde alınacak şekilde verilmesine ve ortaya çıkabilecek ilaç etkileşmelerine dikkat edilmelidir.
5. İlaç sadece spesifik endikasyonlar için yazılmalıdır; Örneğin dispepsi için simetidin verilmemelidir.
6. Nedeni bulunmadan semptomları tedavi etmekten kaçınılmalıdır; Önce teşhis, sonra tedavi.
7. Gerektiğinden daha uzun süre ilaç verilmemeli ve yarar/zarar oranı sürekli göz önünde bulundurulmalıdır.
8. İlacın yan etkilerini başka bir ilaçla tedavi yoluna gidilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Anderson R.J., Miller S.W.: *Geriatric drug therapy*. In: Herfindal ET, Gourley DR, Hart LL, eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. London, 1489-1507, 1992.
2. Eroğlu L.: *Geriatrik farmakoloji*: In Dökmeçi İ. ed. *Farmakoloji İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar*. Nobel Tıp Kitabevi, 922-925, 1992.
3. Kayaalp O.: *İlaçların etkisini değiştiren faktörler*. Kayaalp O. ed. *Tıbbi Farmakoloji*. 5. baskı, Feryal Matbaası, 215-242, 1989.

4. Katzung B.G.: *Special aspects of geriatric pharmacology*: Katzung BG. ed. Basic and Clinical Pharmacology. 5th edit. Appleton-Lange, 862-870, 1992.
5. Mansfield J.C., Billig N., Lipson S., Rosenthal A.S., Pawlson L.G.: *Medical correlates of agitation in nursing home residents*. Gerontol 36: 150-158, 1990.
6. Lavarenne J., Dumas R., Cayrol C.H.: *Effets indésirables des médicaments chez les personnes âgées*. Therapie 38: 485-493, 1983.
7. Michocki R.J., Lamy P.P.: *A "risk" approach to adverse drug reactions*. J Am Geriatr Soc 36: 142-149, 1988.
8. Cheymol G., Biour M.: *Effets indésirables médicamenteux chez les personnes âgées*. Therapie 38: 475-484, 1983.
9. Dökmeci İ.: *Yaşlılarda zehirlenmeler*. Dökmeci İ. ed. Toksikoloji. Akut zehirlenmelerde tanı ve tedavi. Nobel Tıp Kitabevi, 76-79, 1988.
10. Gillies H.C., Rogers H.J., Spector R.G., Trounce J.R.: *Drugs in old age*. Gillies HC., Rogers HJ, Spector RG, Trounce JR. eds. A Textbook of Clinical Pharmacology. 2nd edit. London, 156-167, 1986.
11. Gibaldi M.: *Pharmacokinetic variability-weight, age, sex*. Gibaldi M. ed. Biopharmaceutics and Clinical Parmacokinetics. 3rd edit. Philadelphia, Lea and Febiger, 206-227, 1984.
12. Ochs H.R., Greenblatt D.S., Allen M.D., et al.: *Effect of age and Billroth gastrectomy on absorbtion of desmethyldiazepam from clorazepate*. Clin Pharmacol Ther 26: 449-456, 1979.
13. Vestal R.E.: *Drug use in the elderly: a review of problems and special considerations*. Drugs 16: 358-382, 1978.
14. Wallace S.M., Verbeek R.O.: *Plasma protein binding of drugs in the elderly*. Clin Pharmacokinet 12: 41-72, 1987.
15. Walford R.L.: *Models for investigating how dietary restriction retards aging: the adaptation hypothesis*. In: Fishbein L. ed. Biological Effects of Dietary Restriction. Springer-Verlag, 229-237, 1990.
16. Nicita-Mauro V.: *Smoking, Calcium, Calcium antagonists, and aging*. Exp Gerontol 25: 393-399, 1990.
17. Feely J., Cloakley D.: *Altered pharmacodynamics in the elderly*. Clin Geriatr Med 6 (2): 269-283, 1990.