

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 geriatric farmakoloji'ye önem kazandırmaktadır.

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

Anahtar Kelimeler: Farmakokinetik değişiklikler, farmakodinamik değişiklikler, geriatric 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 yaşlılar, tedavide kullanılan ilaçların yaklaşık %35'ini tüketmektedirler (1). Ülkemizde ise yaşlıların genel nüfusa oranı 1985 nüfus sayımına göre %4,19'dur (2). 2000 yılında A.B.D.de 65 yaş üzerindeki insanların oranının %17 olması beklendiği gibi, diğer gelişmiş ülkelerde de yaşlıların genel nüfusa oranlarının sürekli olarak artması, geriatik 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, yaşlılarda 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 gerekli kılmaktadır (1, 2, 4, 5).

Klinik çalışmalar, yaşlılarda ilaçların istenmeyen yan etkilerinin daha sık görüldüğü teorisini desteklemektedir. İlaç kullanan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda yan etkilerin ve zehirlenmelerin ortaya çıkma sıklığının 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) aldığını göstermişlerdir (6). Bu yan etkilerden en fazla sorumlu tutulan ilaçlar ise antibiyotikler (%17,1), kardiyak ilaçlar (%13,2), hipertansiyon tedavisinde kullanılan diüretikler (%11,6) ve antiinflamatuvar ilaçlar (%11,3)'dür (6). Yaşlılarda yan etki görülme sıklığının artışı çeşitli nedenlere bağlanabilir (9,10):

a- Yaşlıların 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 allerjik reaksiyonların görülme sıklığının 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 yaş platosu olmayan bu düşüş 45 yaşından sonra daha linear bir hal alır ve yaşlılıkta iyice belirginleşerek son derece önem kazanır (4). Yaşlanma ile vücut fonksiyonlarında ortaya çıkan bu fizyolojik değişiklikler 2 bölümde incelenebilir: farmakokinetik değişiklikler, farmakodinamik değişiklikler.

FARMAKOKİNETİK DEĞİŞİKLİKLER

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

Yaşlanma ile gastrointestinal kanalda ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler gastrik pH'nin yükselmesi, mide boşalma süresinin gecikmesi ve gastrointestinal motilite ile barsak kan akımının ve ince barsak muköz 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 görülme sıklığının artmasına; c- çözünmesi güç olan bazı ilaçların absorpsiyonunun artmasına; d- absorpsiyonun gecikmesine bağlı diare oluşmasına ve e- zayıf bazik SSS ilaçlarının etkilerinin başlamasının gecikmesine neden olur. Gastrointestinal kanaldaki bu fizyolojik değişikliklerin ilacın absorpsiyon miktarından çok, absorpsiyon 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) absorpsiyonları azalır. Bu nedenle yaşlılara multivitamin/mineral takviyesinin yapılması uygun olabilir.

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

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

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. Yaşla birlikte organ ve dokulara olan kan akımı da azalır. Bu durum ilaçların dokulara dağılım fazının uzamasına neden olur.

İlaçların 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 artış olduğu belirtilmektedir. α 1-asid glikoprotein seviyelerinde ise bir değişim olmadığı, ya da hafif bir artış olduğu gözlenmektedir (1, 2, 8, 10, 11, 14). Naproksen, diflunisal, salisilat, asetazolamid, valproat, tolbutamid ve fenitoin'in plazma proteinlerine bağlanmalarında azalma olduğu bildirilmiştir (14). NSAİ ilaçların artan kan seviyeleri, yaşlılarda 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 yanıtta bir artışa ve bunun sonucunda toksik etkilerin ortaya çıkmasına 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 I oksidatif metabolizmanın alprazolam, diazepam, klordiazepoksid, midazolam, propranolol, notriptilin, teofilin gibi bazı ilaçlar için belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir (10). Yaşlılarda amitriptilin, imipramin ve tioridazin'in enzimatik demetilasyonunun da azaldığı belirtilmiştir (4, 10, 11).

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

Böbreklerden atılım: Yaşlılardaki ilaç birikiminin en önemli nedeni renal fonksiyonlardaki azalmadır. 20 yaş sonrası her yıl yaklaşık 1ml/dak/1.73m² olan glomeruler filtrasyon düşüş hızı sonucu yaşlılıkta glomeruler filtrasyon işlevi %50 oranında azalır. Yaşlılarda 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 gerekir. Ortaya çıkabilecek ilaç toksisitelerini önlemek için klirens 30 ml/dak'ın altına düştüğünde 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, litium, metotreksat, prokainamid, sefalosporinler, simetidin, tetrasiklinler (doksasiklin hariç).

FARMAKODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Yaşla birlikte hedef organlardaki farmakodinamik yanıtın değişmesi sonucu yaşlılarda birçok ilaca karşı duyarlılık artar. Farmakodinamik yanıtların değişmesi nörotransmitterlerin depleksiyonuna (tükenmesine), hastalıklara, ya da fizyolojik değişikliklere bağlı olabilir. Yaşlanma ile birlikte asetilkolin, dopamin ve serotonin seviyelerinin düştüğüne, monoamin oksidaz'ın enzimatik degradasyonunun azaldığına, kan basıncı değişikliklerine karşı baroreseptör yanıtının bozulduğuna, β -adrenerjik reseptörlerin duyarlılığının azaldığına ve ağrıya karşı toleransın arttığına 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 bazal ganglionlarda kolinerjik reseptörlerin sayısının azaldığı 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 çıkmasını 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 şekerinin 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 kullanılacağını anlayamamalarına bağlı olabilir. Bu nedenle hastaya mümkün olduğunca az ilaç verilmeli, kullanım şekli ilaç kutusuna yazılmalı, hasta yakınlarına da ayrıca tarif edilmelidir.

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

1. Dikkatli bir şekilde ilaç anamnezi alınmalıdır: Hastalık iyatrojenik olabilir, ya da yeni kullanılacak ilaçlar ile etkileşmeler ortaya çıkabilir.
2. İlacın farmakolojik etkisi her yönüyle bilinmelidir.
3. İlaça minimum efektif dozuyla başlanmalıdır: Dozu artırmadan önce 3 geriatric yarı-ömür beklenmeli, beklenen yanıt alınamazsa kan düzeyleri kontrol edilmelidir.
4. Mümkün olduğunca az sıklık ve miktarda ilaç verilmelidir. Birden fazla ilaç kullanılması 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.: *Geriatric farmakoloji*. In Dökmeci 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*. *Thérapie* 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*. *Thérapie* 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 Pharmacokinetics*. 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 absorption 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.