

Dr. Şule OKTAY
Dr. Ahmet AKICI

YAŞLILARDA İLAÇ KULLANIMI VE RASYONEL FARMAKOTERAPİ KARARI VERME SÜRECİ

DRUG USE AND DECISION MAKING PROCESS FOR RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN ELDERLY

ÖZET

İnsan ömründeki uzamaya paralel olarak yaşlılarda ilaç kullanımının önemi giderek artmaktadır. Hastalıkların görülme sıklığındaki artış, ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiğindeki değişiklikler, birden fazla ilaç kullanımı, ilaç etkileşimi riskinin artması gibi faktörlerin, sağlık sistemleri üzerine getirdiği ağır yükü birlikte değerlendirildiğinde, yaşlılarda rasyonel farmakoterapi ilkelerinin özel öneme sahip olduğu daha iyi anlaşılacaktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün öncülüğünde yaygınlaştırılmaya çalışılan, rasyonel farmakoterapi süreci: hastaya doğru tanının konması, probleminin dikkatlice tanımlanması, tedavi amaçlarının belirlenmesi ve değişik seçenekler içinden etkinliği kanıtlanmış ve güvenilir bir tedavi seçilmesi, sonra da uygun bir reçete yazarak, hastaya açık bilgiler ve talimatlar vererek tedaviye başlanması, tedavinin sonuçlarının izlenmesi ve değerlendirilmesini kapsayan sistematik bir yaklaşımı önermektedir. Yaşlanmayla birlikte fizyolojik işlevlerde gerileme süreci başlamakta, biyokimyasal ve patolojik değişiklikler ortaya çıkmakta, reseptör sayısı, dağılımı ve duyarlılığında, reseptör sonrası olaylarda ve refleks cevaplarda değişim gözlenmektedir. Bütün bu değişikliklere bağlı olarak ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiği etkilenmektedir ve büyük ölçüde bireysel farklılıklar göstermektedir. Sözü edilen nedenlerden ötürü yaşlılarda ilaç reçete ederken, tedaviyi sağlayacak en az sayıda ilaçla yetinmeli, hastadan yeterli anamnez alınmalı, verilen ilaçların farmakolojik özellikleri çok iyi bilinmeli, tedaviye düşük dozlarla başlanmalı, doz bireyselleştirilmeli, hastanın tedaviye uyumu tam olarak sağlanmalı ve ilaçların olumlu etkilerinin yanı sıra olumsuz etkileri de bulunduğu unutulmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Rasyonel farmakoterapi. Farmakodinami. Farmakokinetik, İlaç kullanımı, Yaşlılık.

ABSTRACT

The importance of drug use increased with the longer life expectancy in geriatric group. Elderly patients often have multiple chronic diseases, which lead them take many drugs, and pharmacokinetics and pharmacodynamic responses are altered with age. Since both factors increase adverse drug reaction incidence, greater attention to apply rational drug therapy principles is required in this population. Rational pharmacotherapy is a process defined by World Health Organization (WHO), which consists of defining patient's problem, specifying therapeutic objectives, choosing the drug(s) of proven efficacy and safety among different alternatives, and starting the treatment, by writing a good prescription and informing the patient about the disease and the treatment in a clear and understandable way. Then, the outcome of the treatment should be monitored appropriately. Organ functions decline; biochemical and pathological changes are seen, density, distribution. and sensitivity of receptors might alter; and post-receptor events and reflex responses change with age. All of these factors influence pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. Therefore, the physician should prescribe optimum number of drugs of which (s)he knows the pharmacology well, preceded by an extensive questioning of the patient; start with a low dose, individualize the dose by close monitoring and pay attention to increase the patient's compliance to the treatment in geriatric population, knowing that drugs do have unwanted effects as well as beneficial actions.

Key Words: Rational pharmacotherapy, Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Drug use, Geriatrics,

Geliş: 29.08.2001

Kabul: 26.09.2001

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa, İSTANBUL

İletişim: Dr. Şule OKTAY Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa, İSTANBUL

GİRİŞ

Günümüzde modern tıbbın imkanlarından daha fazla yararlanılması, ekonomik ve sosyokültürel koşulların gelişmesi, doğum oranının azalması gibi faktörlere paralel olarak dünya nüfusu giderek yaşlanmaktadır. Bu durum gelişmiş ülkelerde dikkat çekici boyutlardadır. Yüzyıl önce Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) nüfusun ancak %2'sini yaşlılar oluştururken, günümüzde bu oran %12'nin üzerindedir, 2050 yılında ise nüfusun %20 kadarının yaşlılardan oluşacağı tahmin edilmektedir (16). Türkiye, hala genç nüfus yapısına sahip bir ülke olmakla birlikte yaşlıların oranı giderek artmaktadır. 1990 Genel Nüfus Sayımı'nda 65 yaş ve üstü nüfus, genel toplamın %4.3'ünü oluştururken, 1998'de yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'nda bu oran %5.9 olarak tespit edilmiştir (8).

İnsan ömründeki uzama, yaşlanmayla ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler ve hastalıkların görülme sıklığındaki artışa bağlı olarak bir çok sorunu da beraberinde getirmektedir. Bu sorunlardan birisi de ilaç kullanımınıdır. İlaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiğindeki değişiklikler, birden fazla ilaç kullanımı, ilaç etkileşimi riskinin artması gibi faktörlerin sağlık sistemleri üzerine büyük bir yük getirdiği de dikkate alındığında yaşlılarda akılcı ilaç kullanımının önemi daha iyi anlaşılacaktır. Bir çok gelişmiş ülkede nüfusun yaklaşık %12'sini yaşlılar oluşturmasına karşın yazılan reçetelerin ve sağlık bütçesinin %25-30'undan bu gruptaki nüfusun yararlanması dikkat çekicidir (10).

Yaşlıların tedavisini düzenlerken yaşanan problemlerin yanı sıra bu popülasyonda yapılan ilaç araştırmalarında da çeşitli güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bunların başında yaşlanmayla birlikte sağlıklı birey bulma imkanının azalmasına bağlı kontrol grubu kısıtlılığı gelmektedir. Kişilerin kendi gençlik dönemleriyle karşılaştırıldığı longitudinal çalışmalar daha uygun olmasına karşın, uzun zamanı kapsaması gibi güçlükleri sebebiyle farklı yaşlardaki bireylerin karşılaştırıldığı kesitsel çalışmalar daha sık yapılmaktadır (1). Bu nedenle, bu grupta ilaç etki ve yan etkileri ile ilgili güvenilir veri toplamak olanaklı olamamaktadır.

Bu yazıda, önce genel rasyonel farmakoterapi ilkeleri özetlenmiş, ardından yaşlılarda ilaç etkisini değiştiren faktörlerden söz edilmiş, son bölümde ise yaşlılarda reçete yazarken göz önünde bulundurulması gereken noktalara dikkat çekilmiştir.

Rasyonel farmakoterapi ilkeleri

İlacın hekim tarafından rasyonel bir yaklaşımla seçilmesi, genel tıp bilgi ve deneyimine ilave olarak ilaçlar hakkındaki bilgisinin de yeterli ve güncel olmasına dayanır. Hekimlerin bilgi ve deneyimlerini hasta karşısında onun durum ve özelliklerine uyarlamaları gereklidir.

Akılcı ilaç tedavisi kararı verirken en temel noktalardan biri tanının doğru konmasıdır. Hastanın hekime başvurma nedeni alta yatan hastalığa ait belirti, psikososyal veya sosyal bir problem, anksiyete, ilaç yan etkisi, yeniden ilaç yazdırma isteği, tedaviye uyumsuzluk, koruyucu tedavi isteği veya bunların kombinasyonu olabilir. İlaç tedavisine karar vermeden önce mutlaka ilaç-dışı tedavi seçenekleri gözden geçirilmeli ve hemen de daima ilaç tedavisi ile birlikte diyet, egzersiz gibi gerekli yaşam tarzı değişiklikleri konusunda hasta uyarılmalıdır. Akılcı ilaç tedavisi kararının başarıya ulaşması, daha önce de belirtildiği gibi hastanın tedaviye uyumu ile doğrudan ilişkilidir ve bunun sağlanması da hasta ve/veya yakınları ile hekim arasında iyi bir iletişimi gerektirir.

Akılcı reçete yazma, yani hastanın tanısının konması, tedavi alternatifleri arasından kendisine en uygun olanın seçilmesi ve tedaviye başlanması süreci, herhangi bir problem çözme sürecine benzetilebilir. Bu süreç problemin tanımlanmasını, çözümüne yönelik bir hipotez kurulmasını, bu hipotezin bir deneyle sınanmasını ve sonucun gözlenmesini, gerekirse doğrulanmasını içerir. Bir hastanın tedavisi için de aynı ilkeler geçerlidir (Tablo 1), (2, 11).

Tablo-1: Akılcı tedavi süreci

AKILCI İLAÇ TEDAVİSİ SÜRECİ	
PROBLEMİN TANIMLANMASI	Hastanın problemini tanımlayın.
HİPOTEZ	Bu hasta için tedavi amaçlarımızı belirleyin. Daha önce bu indikasyon için seçtiğiniz tedavinin, bu hasta için (etkinlik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet açısından) doğru seçenek olup olmadığını sorgulayın ve uygun tedaviye karar verin.
DENEY	Hastayı hastalığı ve tedavisi hakkında bilgilendirin, ilaç ve ilaç dışı tedavi ile ilgili talimatları ve uyarıları anlatın. Tedaviye başlayın.
SONUÇLARIN İZLENMESİ	Tedavinin sonuçlarını izleyin, gerekirse devam edin veya durdurun.
BEKLENEN SONUÇ ALINAMAZSA BASAMAKLARIN YENİDEN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ	Tedavi başarılı olmadysa, başarısızlık nedenlerinin anlaşılması için basamakları yeniden gözden geçirin.

Tablo 2: Seçilmiş bir indikasyon için ilk akla gelmesi gereken ilacı seçme.

1	Hastalığı/semptomu tanımlayın, alta yatan patofizyolojik mekanizmaları hatırlayın.
2	Tedavi amaçlarınızı belirleyin.
3	Bu amaçlara ulaşmak için uygun olabilecek etkili ilaç gruplarının dökümünü çıkartın.
4	Etkinlik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet açısından bu ilaç gruplarını karşılaştırın.
5	En uygun olan ilaç grubundan, aynı kriterleri göz önünde bulundurarak en uygun ilacı seçin.
6	Seçilen ilaç ile ilgili olarak şu bilgileri kaydedin: Etken madde, dozaj şekli, standart dozlam şeması, standart süre tedavi süresi, varsa diğer indikasyonları için de aynı bilgiler. Böylece kişisel formülerinize bir sayfa eklemiş olunuz.

Tablo-3: Bir indikasyon için ilk akla gelmesi gereken ilacın belirli bir hasta için uygunluğunun değerlendirilmesi.

Etken madde ve dozaj formu hastanıza uygun mu?	
Etkinlik	İndikasyon (ilaç gerçekten gerekli mi?)
Uygunluk	Kolay temin edilebilir mi, kolay taşınabilir mi, fiyatı ne?
Güvenlilik	Kontrindikasyon (yüksek risk grupları, başka hastalıklar?) Etkileşmeler (ilaçlar, gıdalar, alkol?)
Dozaj programı uygun mu?	
Etkinlik	Yeterli doz (eğri terapötik pencerenin içinde mi?)
Uygunluk	Ezberlemesi ve uygulaması kolay mı?
Güvenlilik	Kontrindikasyon (yüksek risk grupları, başka hastalıklar?) Etkileşmeler (ilaçlar, gıdalar, alkol?)
Tedavi süresi yeterli mi?	
Etkinlik	Yeterli süre (enfeksiyonlar, profilaksi?)
Uygunluk	Saklaması kolay mı, fiyatı ne?
Güvenlilik	Kontrindikasyon (yan etkileri, bağımlılık?) Miktarı fazla mı (etki kaybı, kalan ilaçlar?)

İlk olarak hastanın probleminin dikkatlice tanımlanması, bundan sonra tedavi amaçlarının saptanması ve değişik seçenekler içinden etkinliği kanıtlanmış ve güvenli bir tedavinin seçilmesi gerekmektedir (Tablo 2 ve 3).

Hekimi tedavi hedeflerine ulaştırabilecek ilaç alternatifleri etkinlik ("efficacy"), güvenilirlik ("safety"), uygunluk ("suitability") ve maliyet ("cost") açısından birbiriyle

Tablo-4: Bir reçetede bulunması gereken bilgiler

Hasta ile ilgili:	Adı, soyadı, cinsiyeti, yaşı, adresi, tani
İlaçla ilgili:	İlacın jenerik veya ticari adı, dozaj formu, birim dozaj formundaki etken madde miktarı, toplam miktarı, kullanım talimatı, varsa uyarılar
Reçeteyi yazan kişi ile ilgili:	Adı, soyadı, adresi, telefon numarası, diploma numarası, imzası
Diğer :	Tarih

Tablo-5: Hastaya ilaç tedavisi ile ilgili olarak verilecek bilgiler.

İlacın etkileri: Hangi belirtiler, ne zaman kaybolacak; ilacı almak neden önemli; ilacı almazsa ne olabilir.

Yan etkiler: Hangi yan etkiler oluşabilir; bunları nasıl fark edebilir; bunlar ne kadar sürecek; ne kadar ciddi; ortaya çıktığında ne yapılabilir.

Kullanım talimatı: İlaçları ne zaman almalı; nasıl almalı; nasıl saklanmalı; tedaviyi tamamlamak için ne kadar devam etmeli; sorun çıktığında neler yapılmalı.

Uyarılar: İlacı kullanırken neleri yapmamalı (örn. araba veya makine kullanmak); azami doz (toksik ilaçlar için); tedaviyi tamamlamanın zorunluluğu (örn. antibiyotikler).

Kontrol: Ne zaman kontrole gelmeli (ya da gelmemeli); ne olursa daha erken kontrole gelmeli; kalan ilaçları ne yapmalı; kontrolde size söylemek için hangi noktalara dikkat etmeli.

Her şey anlaşıldı mı? Her şey anlaşıldı mı; bilgileri tekrar etti mi; başka sorusu var mı.

karşılaştırılmalı ve en iyi seçenek belirlenmelidir. Problem çözüme basamakları hatırlanacak olursa, sonraki basamağın deney yapmayı gerektirdiği, dolayısıyla bir hastanın tedavisinin hekim tarafından kurulan tedavi hipotezinin doğrulanması, yönelik bir deney olduğu fark edilecektir. Ancak deneye başlamadan önce hastanın hastalığı ve tedavisi konusunda bilgilendirilmesi, kullanacağı ilaçlarla ilgili açık ve anlaşılır talimatlar verilmesi ve gerekli uyarıların yapılması, ve sonra da okunaklı, doğru ve yeterli bilgileri içeren bir reçete yazılması esastır (Tablo 4 ve 5) (3-5).

Hipotezin doğruluğunun anlaşılması için deneyin, yani tedavi sonuçlarının takibi; bunun için de hastanın belli aralıklarla izlenmesi gerekir. Bu izlem sırasında eğer problem çözümlenmiş ise tedavi sonlandırılabilir, çözümlenmemişse bütün basamakları yeniden gözden geçirmelidir. (Tablo 6), (15).

İrrasyonel reçete yazma alışkanlığı dünyada yaygın olduğundan Dünya Sağlık Örgütü İlaç Eylem Programı (WHO-DAP) çerçevesinde Groningen Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı ile ortak bir Akılcı İlaç Tedavisi Eğitim Programı Modeli geliştirilmiştir. Bu modelde Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanmış olan "İyi Reçete Yazma Kılavuzu (Guido to Good Prescrib-ing*)" temel alınmaktadır (2, 6, 7, 11,18). Her hekimin elinin altında bulunması önerilen bu kaynağa aşağıdaki internet adreslerinden ulaşılabilir:

*İngilizce: http://www.marun.edu.tr/Faculties/medicine/links/who_ggp/index.html;

<http://wu.w.med.rug.nl/who-cc/ggp/homepage.html>

*Türkçe: <http://www.spgk.saglik.gov.tr>.

YAŞLILARDA İLAÇ ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

Fizyolojik fonksiyonlarda gözlenen değişiklikler:

Genç sağlıklı bireylerde fizyolojik fonksiyonların idamesi için gerekenin 4-10 katı düzeyinde olan organ rezerv kapasitesi, 30 yaşından sonra yavaş ve doğrusal bir şekilde azalmaktadır. Buna bağlı olarak yaşlanma ile görme, işitme, solunum, gastrointestinal, genitoüriner, kas-iskelet ve santral sinir sistemi gibi fizyolojik fonksiyonları yürüten önemli sistemlerde genel olarak bir gerileme süreci yaşanmaktadır (Tablo 7). Bu süreç, günlük aktiviteleri fazla etkilememesine rağmen stresli dönemlerde kendini daha fazla hissettirmektedir (1).

Yaşlılarda oluşan bu fizyolojik değişiklikler, hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı gibi, var olan hastalıkların semptomlarını daha belirgin hale getirebilmekte ve ilaç kullanımını artırmaktadır. Aynı zamanda bu fizyolojik

Tablo 6; Tedavinin izlenmesi (ve kesilmesi?).

TAVANIN İZLENMESİ (VE KESİLMESİ?)		
Tedavi etkili miydi?		
<i>Evet, hastalık iyileşti.</i>	Tedaviyi sonlandırın.	
<i>Evet, fakat henüz tamamlanmadı.</i>	Herhangi bir ciddi yan etki ortaya çıktı mı?	Hayır: Tedavi devam edebilir. Evet: Dozlamı veya ilaç seçiminizi yeniden değerlendirin.
<i>Hayır, hastalık iyileşmedi.</i>	Şu adımları gözden geçirin.	<ul style="list-style-type: none">• Tanı doğru mu?• Tedavi hedefleriniz doğru mu?• Seçtiğiniz ilaç bu hasta için uygun mu?• İlaç doğru reçete edilmiş mi?• Tedavi hastaya doğru anlatılmış mı?• Hasta ilacı doğru biçimde kullanmış mı?• Etki doğru biçimde izlenmiş mi?

değişikliklere bağlı olarak ilaçların farmakokinetiği, farmakodinamiği ve olası yan etkilerinin tolere edilebilirliği değişebilmektedir. Vücut fonksiyonları yaşla orantılı olarak azalmakla birlikte büyük ölçüde bireysel farklılık gösterir. Bu nedenle ilaç kullanımını sırasında kronolojik yaş yerine biyolojik yaş dikkate alınmalıdır (12,13),

Farmakodinamik değişiklikler:

Farmakodinami; ilaçların fizyolojik, biyokimyasal ve patolojik olaylar üzerindeki etkilerini inceleyen farmakoloji dalıdır. Yaşlılarda farmakodinamik olaylar reseptör sayısı, dağılımı ve duyarlılığındaki değişim, reseptör sonrası olaylardaki değişim ve refleks cevaplardaki değişimlerden etkilenmektedir. Bu değişikliklere bağlı olarak yaşlı hastalarda bazı ilaçlar, genç erişkin bireylerde beklenenden farklı yanıtlar oluşturmaktadır (14, 16).

Yaşlılarda farmakokinetik değişiklikler:

Farmakokinetik: İlaçların absorpsiyonu, dağılımı, biyotransformasyonu ve itrahını zaman boyutu içinde inceleyen farmakoloji dalıdır. Yaşlanmayla birlikte bu farmakokinetik olayların her biri düzeyinde değişiklikler oluşabilir. Yağsız vücut kütlesi, total vücut sıvısı, plazma albümin konsantrasyonu ve kardiyak debinin azalması gibi fonksiyonel değişiklikler ile birlikte patolojik durumlara bağlı değişikliklerin ilaç farmakokinetiğini önemli ölçüde etkileyebileceği göz önünde tutulmalıdır.

Absorpsiyon:

Yaşlılarda gastrointestinal (Gİ) kan akımının, gastrik asit salgısının, sfinkter aktivitesinin, aktif transportun, absorpsiyondan sorumlu hücrelerin ve barsak absorpsiyon yüzey

Tablo-7: Yaşlanmaya bağlı organ ya da sistemlerde oluşan fizyolojik değişiklikler.

Organ ya da sistemler	Fizyolojik değişiklikler
Göz	Görme bozukluğu-%12 (görme kaybı %2): Optik lenste elastikiyet kaybı (presbiyopi) Lenste opaklaşma Pupilin ışığa reaksiyonunda azalma Diabetik uç organ hasarı, katarakt, glokom, retina dejenerasyonu gibi yaşla artan hastalıklar.
Kulak	İşitme bozukluğu %28 (75 - 78 yaş, %48): Frekans değişikliklerini ayırt etmede güçlük Sesli uyaranların merkezi algılanmasında gecikme
Solumun sistemi	Akciğer esnekliğinde azalma: Vital kapasite ve FEV'de azalma Göğüs kafesinde rijitide. Solunum kaslarının nöral "output"unda azalma: Hipoksi / hiperkapniye ventilatör yanıtta azalma. Solunumu etkileyen tıbbi durumlar: Aspirasyon, kardiyak, enfeksiyon, vb.
Gastrointestinal sistem	Ösefagus motilitesinde bozukluk Konstipasyonun sık görülmesi İnme, myastenia gravis, hipofaringeal, ösefageal kanserler, divertikül, diyabet, kandidiyazis gibi hastalıklar. Hepatik ve splenik kan akımında azalma
Genitüriner sistem	İnkontinens: Detrusor kasında instabilite, idrar taşması, sfinkter zayıflaması, fonksiyonel inkontinens. İdrar retansiyonu: İnfeksiyon, nörojenik mesane, BPH, kanserler ve taş. Seksüel disfonksiyon (80 ya, üstünde %75 erektil disfonksiyon).
Kas- iskelet sistemi	3.-8. on yılda kas kütlelerinde %30 kayıp. Osteoartrit, osteopeni/poroz, romatizmal hastalık ve kanserlerde artış.
Santral sinir sistemi	Depresyon (yaşlıların %10'unda) Uyku bozuklukları Demans: Alzheimer hastalığı, Parkinson, multi-infarkt, psödodemans.

Tablo-8: Yaşlanmayla birlikte oluşan farmakodinamik değişiklikler

	Farmakodinamik değişiklikler
Reseptörlerdeki değişiklikler	Reseptörlerin sayısı ve yoğunluğu değişir (Örn: parathormon ve glukagon azalır, insülin ve opioid peptidler azalır ya da artabilir).
Reseptör sonrası olaylarda değişiklikler	İlaça afiniteleri değişir (Örn: Beta-adrenerjik reseptör yanıt verilirliğinde azalma). Reseptörlerin G-proteinlerine olan afinitelerinin değişmesi. İkincil ulak mekanizmalarındaki değişiklikler (Örn: cAMP'ye bağımlı protein kinaz aktivitesi azalır).
Refleks eevaptaki değişiklik	Baroreseptör yanıtta bozulma ve periferik venöz tonüste azalma. Plazma renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki duyarlılığın azalması.
Nörotransmitterlerde azalma (tükenme)	Dopamin ve asetilkolin düzeylerinde azalma.

alanının azalmasına bağlı olarak özellikle oral yolla kullanılan ilaçların absorpsiyonunda bir miktar azalma gözlenebilir. Ancak GT motilitenin azalması ve gastrik pH'nın yükselmesine bağlı olarak bazı ilaçların absorpsiyonu artabilir. Oral yol dışındaki diğer uygulama yolları ile ilaçların absorpsiyonunun çok değişmediği kabul edilse de intramüsküler yolla kullanılan bazı antibiyotiklerin absorpsiyonunda azalma olabildiği gözlenmiştir.

Bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde yaşlılarda oluşan fizyolojik değişikliklerin ilaç absorpsiyonu üzerine net etkisinin çok az olduğu görülür (13, 26, 17).

Dağılım:

Yaşlanmayla vücut kompozisyonunda önemli değişiklikler oluşur. Bu değişikliklerden yağsız vücut kitlesinin azalması ve total vücut sıvısındaki azalma ilaç dağılımını büyük ölçüde etkiler. Diazepam, lidokain gibi lipofilik ilaçların sanal dağılım hacmi artarken, digoksin, asetaminofen gibi lipofilikliği düşük olan ilaçlarda bunun tersi gözlenir (13, 17).

Total plazma protein miktarı genellikle sabit kalmasına karşın albumin düzeyi %15-20 oranında azalabilir. Alfa-1 asit glikoprotein düzeyi ise artar. Yaşlılarda farmakokinetik ilaç kullanırken plazma proteinlerindeki bu değişiklikler ve polifarmasinin yaygın olduğu göz önünde tutulmalıdır. Serbest ilaç konsantrasyonu etkileneceğinden, özellikle terapötik aralığı dar olan ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlar kullanılacağı zaman daha dikkatli olunmalıdır. Örneğin fenitoinin serbest fraksiyonu yaş ile %25'den %40'a kadar çıkabilir (9).

Kardiak debinin azalmasına bağlı olarak dokuların kanlanma hızı değişeceğinden ilaçların çeşitli organ ya da dokulara geçiş hızında farklılıklar beklenebilir.

Biyotransformasyon:

Yaşlanma ile karaciğer kütlesi, kan akımı ve fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak ilaçların metabolizması değişebilir. Faz I metabolizma reaksiyonları azalırken, faz II metabolizma reaksiyonları pek etkilenmez. Teofilin, propranolol, verapamil gibi sitokrom P450 enzim sistemi ile yıkılan bir çok ilacın metabolizması %20-40 oranında azalır. Karaciğer fonksiyonlarındaki bu değişikliklerin oranı büyük ölçüde bireysel farklılık gösterdiği için bir genelleme yapı-

mak doğru değildir, ilaç metabolizmasında genetik ve çevresel faktörler, çeşitli hastalıklar, alkol ve sigara alışkanlığı gibi faktörlerin, ilaç biyotransformasyonuna etkisi yaşlanmanın oluşturduğu etkilerden daha belirleyicidir (16).

İtrah:

Yaşlılarda kan ilaç düzeyinin yükselmesinde en belirleyici olan farmakokinetik parametre böbrek fonksiyonlarındaki azalmadır. İleri yaşlarda böbrek kan akımı % 30-40 oranında azalabilir. Tübüler fonksiyon ve reabsorpsiyon kapasitesi de düşer. Digoksin, penisilin, tetrasiklin, amino-glikozid gibi böbrekten atılan ilaçların plazma konsantrasyonları artıp yarılanma süreleri uzayacağından ilaç dozları hesaplanırken kreatinin klirensinin ölçülmesi yararlıdır (10,14,16).

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar başta olmak üzere yaşlılarda sık kullanılan ilaçların böbrek toksisitesi gibi yan etkileri nedeniyle atılım organlarında uzun dönemde biriken hasar da farmakokinetik hesaplamalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Yaşlılarda, kardiak debideki azalma, hipotansiyon ya da dehidratasyon gibi durumlarda kompensatuvar mekanizmaların gençlerdeki kadar işlevsel olmamasına bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızı düşecek ve kullanılan ilaçların atılımı daha da azalabilecektir.

Yaşlılarda ilaç kullanılırken bütün farmakokinetik parametreler birlikte değerlendirilmelidir. Aksi halde kullanılacak ilacın toksisitesi ya da etkisizliği sorunu yaşanabilir.

SONUÇ

Yukarıda söz edilen nedenlere bağlı olarak, yaşlılarda ilaç etkileşimleri ve ilaçların istenmeyen etkileri daha sık karşımıza çıkmaktadır. Aşağıdaki ilkeler tüm hastalara ilaç tedavisi verirken izlenmesi önerilen, ancak yaşlı kişiler için özel öneme sahip ilkelerdir (16,17):

- 1) İlaç tedavisine gereksinim olup olmadığını değerlendirin:

a. Yaşlı kişilere rahatsızlık veren her semptom/hastalık ilaç tedavisini gerektirmez

b. Mümkünse ilaç vermektan kaçının; ancak yaşam kalitesini artırabilecek ilaçları da göz ardı etmeyin.

c. Tedavi kararı vermeden önce doğru tanı koymak için gayret gösterin.

Tablo-9: Yaşlılarda farmakodinamik yanıtı artan ve azalan bazı ilaçlar

Farmakodinamik yanıtı artan ilaçlar:	Farmakodinamik yanıtı azalan ilaçlar:
Antihipertansifler	Furosemid
Antikolinergikler	İzoproteronol
Digoksin	Propranolol
Kalsiyum kanal blokerleri	Tolbutamid
Heparin	
Varfarin	
Barbituratlar	
Benzodiyazepinler	
Nöroleptikler	
Opioid analjezikler	

2) Hastanın alışkanlıkları ve halen kullanmakta olduğu ilaçlar ile ilgili bilgi edinin:

a. Hastalar sıklıkla birden fazla hekimden tavsiye ve reçete alma eğilimindedirler.

b. Gerek hekim önerisiyle, gerekse hastanın kendi kendine almakta olduğu ilaçların bilinmesi, yeni eklenecek ilaçlarla etkileşme olasılığını engelleyebilir.

c. Sigara, alkol ve kafein ilaca yanıtları etkileyebileceğinden dikkate alınmalıdır.

3) Reçete edilen ilacın farmakolojik özelliklerini iyi bilin:

a. Bir hekim, hekimlik uygulamasında az sayıda ilacı, ama mutlaka iyi kullanmalıdır.

b. Bu ilaçların vücuttan eliminasyonu ve ilaca yanıt etkileyebilecek, yaşla ilgili değişiklikler hakkında bilgi edinin.

4) Genel olarak, yaşlı kişilerde ilaç tedavisine düşük dozlarla başlayın:

a. Standart doz genellikle yaşlı kişiler için çok yüksektir.

b. Yaşın hepatik ilaç metabolizması üzerindeki etkisi kesin olarak öngörülemese de, ilaçların ve aktif metabolitlerinin renal itrahatlarının azaldığı bilinmektedir.

c. Yaşlı kişiler ilaçların santral sinir sistemi üzerine etkilerine özellikle duyarlıdır.

5) Dozu hastanın yanıtına göre titre edin ("dozun bireyselleştirilmesi"):

a. Gerçekleşebilir bir terapötik hedef belirleyin.

b. Bu hedefe ulaşılan kadar veya istenmeyen etkiler görülene kadar dozu artırın.

c. İlaçları kişiye uygun dozda kullanın; bu özellikle kanser ağrıların tedavisinde çok önemlidir.

d. Nadir de olsa, bazen kombine tedaviler daha uygun ve etkili olabilir.

6) Hasta uyumunu artırmak için:

a. Basit dozlam şemalarını tercih edin.

b. Intermitan uygulamalardan kaçının. Günde bir kez ya da iki kez ilaç uygulaması idealdir.

c. İlaç kutularının üzerindeki etiketler okunur halde olmalı, eczacı tarafından kullanım talimatları anlaşılır ve okunur biçimde kutu üzerine yazılmalıdır. Gerekirse ilaçların kolay açılan kaplara koyulmasını sağlayın.

d. Hem hastaya, hem de yakınına ilaç kullanım talimatlarını dikkatlice anlatın; gerekirse yazılı olarak verin.

e. Bu ilaç(lar)ı neden verdiğinizi hastaya/hasta yakınına açıklayın.

f. Hastaya/hasta yakınına tedavi şemasını bir takvime veya deftere işlemlerini öğretin.

g. Eski/kalan ilaçları size getirilmesini veya imha etmesini söyleyin.

h. İlaç tedavisinin bir aile ferdi, akraba, komşu, arkadaş veya hemşire tarafından izlenmesi gerekebilir. Gerekirse bunu sağlayın.

7) Tedavi planını düzenli olarak gözden geçirin ve artık gereksinim olmayan ilaçları kesin.

8) İlaçların yeni sorunlara yol açabileceğini veya kronik sorunları alevlendirebileceğini hatırlınızda tutun.

"Sonuçta yaşadığımız yıllar değil, onları nasıl yaşadığımız önemlidir."

Abraham LINCOLN

KAYNAKLAR

1. Berkow R: Geriatrik Tıp. Keklikoğlu M& Tuzcu M (Çev. Ed.): The Merck Manual Tanı Tedavi El Kitabı. 16. Baskı. Nobel. İstanbul, 1995; Cilt 2, s 2539-2546.
2. De Vries TPGM: Guide to Good Prescribing. Action programme on essential drugs. Geneva. WHO. 1994.
3. De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Bapna JS, Bero L, Kafle KK, Mabadeje AFB, Santoso B, Smith AJ: Impact of a short course in pharmacotherapy for under graduate medical students: an international randomised controlled study. Lancet 1995;346:1454-1457.
4. De Vries TPGM: Presenting clinical pharmacology and therapeutics: general introduction. Br J Clin Pharmacol 1993;35:577-579.
5. De Vries TPGM: Presenting clinical pharmacology and therapeutics: a problem-based approach for choosing and prescribing drugs. Br J Clin Pharmacol 1993;35:581-586.
6. De Vries TPGM: Presenting clinical pharmacology and therapeutics: the course in pharmacotherapeutics. Br J Clin Pharmacol 1993;35:587-590.
7. De Vries TPGM: Presenting clinical pharmacology and therapeutics: evaluation of a problem-based approach for choosing drug treatments. Br J Clin Pharmacol 1993;35:591-597.
8. Devlet Planlama Teşkilatı. Sekizinci Beş Yıllık Kalkınma Planı: Nüfus, Demografi yapısı, Göç Özel İhtisas Komisyonu Raporu. DPT; 2556, ÖİK: 572. Ankara 2001.
9. Eşkazan Esat: Farmakokinetik ve Akılcı İlaç Kullanımı. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu. Yayın No: 11. İstanbul 1999. s 34-37.
10. Grahame-Smith D. G. & Aronson J. K: Drug Therapy in Old People: Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. Second Edition, Oxford University Press 1992. s 141-146.
11. Hogerzeil H: Promoting rational prescribing: an international perspective. Br J Clin Pharmacol 1995;39:1-6.
12. Katzung B. G: Geriatrik Farmakolojinin Özel Yönleri. Özünler Z.(Çev. Ed.): Temel ve Klinik Farmakoloji 6. Baskı. Barış. İstanbul 1995; Cilt 2. s 1231-1242.
13. Kayaalp S. O. Rasyonel Farmakoterapi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı, Hacettepe-Taş. Ankara. 2000; Cilt 1, s 99-101.
14. Mark H.B.& Berkow R.: Drug Therapy in the elderly. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Seventeenth Edition. Merck Research Laboratories, 1999; s 2599-2610.
15. Oktay Ş: Rasyonel İlaç Kullanımı. Kayaalp S.O. (Ed): Rasyonel Farmakoterapi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı, Hacettepe-Taş, Ankara, 2000; Cilt 2. s 1658-63.
16. Speight TM & Holford NHG: Geriatric Clinical Pharmacology and Therapeutics. Avery's Drug Treatment. 4TH Edition, Adis Press; New Zealand. 1997. s 173-223.
17. Vestal R. E., Gurwitz J. H: Geriatric Pharmacology. Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon K L, Nierenberg DW (Ed). Melmon and Morelli's Clinical Pharmacology. Fourth Edition. M c Graw Hill, ABD, 2000. s 1151-1177.
18. Walley T, Bligh J: The educational challenge of improving pre-scribing Postgrad Edu Gen Practice 1993;4:50-54.