



Özel Sayı, 2006 (29 - 32)

Aydın Erenmemişoğlu

İletişim (Correspondence)

Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulamalar
Merkezi
e-posta: ememis@erciyes.edu.tr
Tel: (352) 4374429
Faks: (352) 4374067

YAŞLILARDA İLAÇ KULLANIMINI ETKİLEYEN FARMAKOKİNETİK DEĞİŞİKLİKLER

ÖZET

Yaşlılarda ilaç kullanımı sıklığı giderek artmaktadır. Bu alanda akılcı ilaç kullanımı özel bir öneme sahiptir. Yaşlanmayla ortaya çıkan fonksiyonel değişimler ilaçların farmakokinetiğini de önemli ölçüde değiştirmekte ve bu durum da büyük ölçüde bireysel değişkenlik göstermektedir. Farmakokinetik değişiklikler; ilaç etkileşimleri, plazma ilaç düzeyinde öngörülmesi zor olabilen yükselmeler ve ilaçların istenmeyen etkilerinin sıklığında artışa neden olmaktadır. Bahsedilen nedenlerle yaşlı hastalara verilecek ilaçların farmakokinetik özellikleri çok iyi bilinmeli, doz bireyselleştirilmeli ve tedaviye düşük dozlarla başlanmalı, hasta yakından takip edilmeli ve her türlü istenmeyen etkiye hazır olunmalıdır.

Anahtar sözcükler: Akılcı İlaç Kullanımı, Farmakokinetik, Yan Etkiler, Yaşlılık

PHARMACOKINETIC CHANGES AFFECTING DRUG USE IN ELDERLY

ABSTRACT

The medication use has been increasing continuously. In this field rational medication use is of great importance. Decrease of functions due to age can cause important changes on pharmacokinetics of medications and this decrease has big variability. Pharmacokinetic changes and drug interactions cause the unpredictable increase in plasma drug levels ve increase in the incidence drug side effects. Pharmacokinetic properties of medications have to be very well known and medication doses must be individualized and also at the beginning of the medication low-doses must be used. All patients have to be observed continuously and all side effects are to be taken into consideration and we must be prepared for any kind of unintended effects.

Key words: Rational Pharmacotherapy, Pharmacokinetics, Side Effects, Elderly



GİRİŞ

İnsan ömründeki uzamaya paralel olarak yaşlılarda rasyonel ilaç kullanımını giderek önem kazanmaktadır (7). Bu nedenle yaşlılarda oluşabilecek farmakokinetik değişiklikleri bilmek önemlidir. Yaşlı diye nitelendirilen gurubun içine sokulacak hasta gurubunun yaşı da önemlidir. Zira ilaç kinetiğinin ve duyarlılığının değişmesinde asıl önemli faktör yaşının kronolojik yaşı değil biyolojik yaşıdır (8). Bu iki tür yaş çoğu kişide birbirine uymayabilir. Bu nedenle genelde vücut fonksiyonları yaşa bağlı olarak azalmış olmakla beraber aynı yaştaki kişilerde azalma aynı derecede değildir. Bu nedenle yaşlı hastalar mutlaka bireysel olarak değerlendirilmelidir (2).

Öte yandan yaşlılar en fazla ve kombine ilaç kullanan gurupturlar ve istenmeyen etkiler de daha fazla görülür (2,4,8). Literatüre göre yaşlılarda ilaç yan etkisi erişkin guruba göre 3-7 kat daha fazla görülmektedir. Ancak tüm bunlara rağmen yaşlılık dönemine ait klinik çalışmalar yetersizdir. Bu durum bazı faktörler bağlıdır.

-Yaşlı sayılacak guruptaki kişiler arasında herhangi bir hastalığı bulunmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan ve de bu tarz araştırmalar katılabilecek kişilerin bulunmasındaki güçlük.

- Yaşlılar üzerinde yapılan klinik araştırmaların sürdürülmesindeki güçlükler.

-Yaşa bağlı değişikliklerin herkeste aynı derecede olmaması.

-Bireylerin kendi organ ve sistemlerinin de aynı oranda yaşlanmaması.

Öte yandan yaşlı hasta gurubunda olası yanlış tedaviler, kombine ilaç kullanımı gibi diğer detaylar göz önüne alındığında sorunun ne kadar büyük ve önemli olduğu anlaşılır.

YAŞA BAĞLI FARMAKOKİNETİK DEĞİŞİKLİKLER

Yaşlanmayla vücuttaki farmakokinetik olayların her biri önemli ölçüde değişebilir.

Emilim:

Yaşla birlikte vücutta emilim düzeyinde önemli değişiklikler görülür:

-Tükrük salgısı azalır, bu durum ilaçların çözünmelerini etkileyebilir (4)

-Midenin asit salgısı azalır (7)

-Gastrointestinal motilite azalır, mide boşalma süresi uzar (4,7)

-Kalp debisinin azalmasına bağlı olarak veya bundan bağımsız olarak özellikle splanknik kan akımının azalması yaşlılarda sık görülen bir durumdur (1,2).

-İnce barsaklardaki, villusların atrofiye olması ile ilaçların emilim yüzeyi azalır (4).

Yukarıda sayılan değişiklikler pasif difüzyonla emilen pek çok ilacın emilim hızını değiştirmekle beraber absorpsiyon derecesini pek değiştirmezler. Ancak aktif transport veya kolaylaştırılmış difüzyonla emilen demir, kalsiyum, tiamin, B12 vitamini gibi maddelerin emilimi azalır ve yüksek dozda verilmesi gerekebilir. Öte yandan ilaçların gastrointestinal sistemden emilim hızının azalması emilen ilacın metabolizması ve itrahi için daha fazla zaman sağlar ve eliminasyon hızındaki yavaşlamanın kan ilaç düzeyini yükseltici etkisini kısmen frenler (4,7). Öte yandan bazı çalışmalara göre emilimdeki değişiklikler diğer farmakokinetik değişikliklerin yanında daha az öneme sahip değişikliklerdir.

Dağılım

İlaçların etkisini dağılım düzeyinde belirleyen en önemli parametre plazma albumin düzeyidir. Total düzeyi sağlıklı yaşlılarda normal sınırlardadır, ancak albumin fraksiyonunda azalma gözlenebilmektedir. Ayrıca tabloya ilave olabilecek hipoalbuminemiye neden olan tüm faktörler sadece yaşlılarda değil her yaş gurubunda ciddi sorunlara yol açacaktır. Dolayısıyla albumine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla yapılacak bir tedavide tüm yaş guruplarında olduğu gibi yaşlılarda da plazma kan düzeyi ile plazma proteinleri yakından izlenmeli ve doz bireyselleştirilmez (tablo 1).

Ayrıca yaşlılarda kas kitlesinin azalması, yağ dokusunun oransal olarak artışı ve olası dolaşım bozuklukları ilaçların dağılımını etkileyebilir, ilaçların dağılım hacimleri değişebilir (4). Yaşlılarda kas kitlesi ve vücut su miktarında azalma ile beraber yağ kitlesinde göreceli bir artış sözkonusudur. Bu nedenle suda iyi çözünen ilaçların dağılım hacmi azalır ve yağda eriyen ilaçların etki süreleri uzar. Bunun dışında olası dolaşım bozukluklarına bağlı olarak dokularda kan akım hızı yavaşladığı için ilaçların dağılım hızı düşer ve dağılımın dengeye erişmesi gecikir (7).



Metabolizma:

İlaç farmakokinetiği ile ilgili olarak yaşlılarda ilaca cevabı en fazla değiştirenler eliminasyon hızı ile ilgili olanlardır (7). Buradaki en önemli faktör, yaşlanmayla beraber karaciğer yapı ve fonksiyonlarında ortaya çıkması muhtemel değişiklikler ve splanknik bölgenin yetersiz kanlanmasıdır (4). Bu durum faz I metabolizma reaksiyonlarının önemli ölçüde etkilerken faz II metabolizma reaksiyonları pek fazla değişmez. Karaciğerde ilk geçişte yüksek oranda elimine edilen ilaçlar için bu durum daha önemlidir. Bu arada yaşlının daha önceki yaşam alışkanlıkları, beslenme ve yaşam tarzının da etkisi olabileceği unutulmamalıdır (tablo 2).

İtrah:

Karaciğerdeki duruma benzer şekilde böbrek fonksiyonlarında da yaşlılarda azalma görülür. Böbrek kan akımı %30-40 oranında azalabilir, glomerul filtrasyon ve tubuler sekresyon %50 ye kadar düşebilir. Bu durum net ilaç itrahının önemli ölçüde azalabileceği anlamına gelir.

Ayrıca gençlerde kompanse edilebilen dehidratasyon, hipotansiyon gibi durumlarda yaşlılarda ilaç toksisitesi artabilir. Yaşlılarda kas kitlesi göreceli olarak erişkinlerden daha düşük olduğundan kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyonlarını tam olarak yansıtamayabilir. Böbreklerin konsantrasyon yeteneğinin bozulması yanı sıra volum kaybı sırasında renin- anjiyotensin üretimindeki yetersizlik (küntlük) yaşlılardaki böbrek fonksiyonları açısından önemlidir (4,7,8).

SONUÇ

Genel olarak yaşlılarda kullanılan ilaçların yan etkilerinde artış beklenen bir durumdur. Tüm önlemler rağmen bu artmış yan etkiler gözlenebilir. Ancak göze alınacak bazı hususlar ve basit önlemlerle mortalite ve morbiditeyi ciddi bir şekilde düşürmek mümkündür.

-Yaşlılarda rahatsızlık uyandıran her semptomun tedavisinin gerçekten gerekip gerekmediği çok iyi değerlendirilmelidir.

-Yaşlılara verilecek ilaçların dozları ayarlanmalıdır. Bu amaçla terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılmalı ve gerekiyorsa ilaç dozu düşürülmeli veya intervali ayarlanmalıdır.

-Olası etkileşimler açısından yaşlı hastanın almakta olduğu diğer ilaçlar çok iyi incelenmelidir. En doğrusu kullanımı öngörülmeleyen ilaçları imha ettirmek olabilir.

-Suda çözünen ilaçlara daha düşük dozlarla başlanmalı, özellikle terapötik indeksi düşük ilaçlar çok dikkatli kullanılmalıdır.

-Plazmada albumine yüksek oranda bağlanan bir ilaç uygulanacaksa albumin düzeyi mutlaka bilinmeli ve ilacın serbest fraksiyonunun miktarı (fakat total değil) mutlaka izlenmelidir.

-Yüksek oranda presistemik eliminasyona uğrayan ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

-Glomerul filtrasyon hızının ölçülmesi yararlı olabilir.

-Potansiyel nefrotoksik ve hepatotoksik ilaçlar çok dikkatli kullanılmalıdır.

-Verilen tedavinin niteliğine göre gerekiyorsa kan elektrolitleri yakından izlenmelidir (örn: penisilin potasyum tedavisinde potasyum düzeyi)

-Sigara, alkol ve kafeinin ilaç farmakokinetiğini değiştirebileceği unutulmamalıdır.

-Yaşlılık dönemine ait klinik çalışmalar yetersizdir. Bu eksikliğin mutlaka giderilmesi, yaşlı gurup üzerinde kontrollü klinik ilaç araştırmalarının yapılması şarttır.

-Aslında tüm hastalar ve hekimler için çok önemli olan farmakovijilans kavramı ve gerektirdiklerinin özellikle yaşlı hasta gurubunda çok daha önemli olduğu açıktır.

Elbette alınacak önlemler sadece burada sayılanlarla sınırlı değildir. Yaşlılarda özellikle fonksiyonel açıdan değerlendirilebilecek farmakodinamik değişiklikler ve hekimin hastaya yaklaşımı tartışılmaz bir şekilde çok önemlidir. Ancak burada konu sadece farmakokinetik açıdan değerlendirilmiş ve diğer tüm hususlar ilgili konuşmacı (yazar) lara bırakılmıştır.

Tablo 1: Albumine yüksek oranda bağlanan bazı ilaçlar (1):

Kardiyovaskuler Sistem	Santral Sinir Sistemi
Propranolol	Amitriptilin
Kinidin	Nortriptilin
Diltiazem	Fluoksetin
Verapamil	Klorpromazin
Amiodaron	Haloperidol
Prazosin	



Antibiyotik:	Antiinflamatuvar
Doksisiklin	Naproksen
Rifampisin	Ibuprofen
Ketokonazol	Aspirin

Diğer
Glipizid
Tolbutamid
Varfarin
Fenofibrat
Difenhidramin
Fenitoin

Tablo 2: Karaciğerden ilk geçişte yüksek oranda elimine edilen bazı ilaçlar (1):

Nitrat bileşikleri
Nifedipin
Verapamil
Diltiazem
Asebutolol
Metoprolol
Propranolol
Timolol
Ranitidin
Morfin

KAYNAKLAR

- 1- Akan P., Erdinçler D., Tezcan V., Beğler T. Yaşlıda ilaç kullanımı. Geriatri 1999; 2 (1):33-38.
- 2- Arslan Ş., Atalay A., Kutsal-Gökçe Y. Yaşlılarda ilaç tüketimi. Geriatri 2000; 3(2): 55-60.
- 3- Eraker SA., Kirscht JP., Becker MH. Understanding and improving patient compliance. Ann Int Med 1984;100:258-68.
- 4- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı. Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara. 2002.
- 5- Lonergan ET. Geriatrics. First Ed. U.S.A. Appleton and Lange, 1996.
- 6- Mark HB., Berkow R. Drug Therapy in the elderly. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th edn. Merck Research Laboratories, 1999, 2599-2610.
- 7- Oktay Ş., Akıcı A. Yaşlılarda akılcı ilaç kullanımı ve rasyonel farmakoterapi kararı verme süreci. Geriatri 2001; 4 (3): 127-133.
- 8- Speight TM. Holford NHG. Geriatric clinical pharmacology and therapeutics. Avery's drug treatment. 4th edn. Adis Pres. New Zealand 1997. s173-223.