



Özel Sayı, 2006 (33 - 36)

**Ayşe Gelal**

**İletişim** (Correspondence)

Prof. Dr. Ayşe Gelal  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı  
35340 İnciraltı İzmir  
Tel: (232) 4123904  
Faks: (232) 2599723  
e-posta: ayse.gelal@deu.edu.tr

## YAŞLILARDA İLAÇ KULLANIMINI ETKİLEYEN FARMAKODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

### ÖZET

Yaşlanma sürecine bağlı olarak ilaçların farmakokinetik özelliklerinde ortaya çıkan değişiklikler oldukça iyi bir şekilde ortaya konulabilmişken, farmakodinamik özelliklerdeki değişimlere ait bilgiler henüz çok yetersizdir. Hedef dokudaki ilaç konsantrasyonu aynı olsa bile yaşlılarda ilaçların etkileri gençlere göre artmış veya azalmış olabilir. Bu farklılığı yaratabilen farmakodinamik değişimler reseptör, sinyal iletimi ve intrasellüler yanıt düzeyinde veya homeostatik kontrol mekanizmaları düzeyinde ortaya çıkabilmektedir. Farmakodinamik değişimler özellikle kardiyovasküler sistemi ve santral sinir sistemini etkileyen ilaçlarda gösterilebilmiştir. Yaşlanmaya bağlı duyarlılık artışı olan ilaçlar (varfarin, diazepam, morfin, vb) ciddi advers etkilere yol açabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Bu ilaçların yanı sıra duyarlılık azalması bildirilmiş olan ilaçların da (beta agonistleri, antagonistleri) kullanımları sırasında terapötik yetersizlik ya da etkin tedavi için doz arttırımına bağlı toksik etkiler ortaya çıkabileceği akılda bulundurulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** farmakodinami, yaşlılık, geriatri, ilaç etkisi

## PHARMACODYNAMIC CHANGES AFFECTING DRUG USE IN ELDERLY

### ABSTRACT

While the changes in the pharmacokinetic properties of the drugs related to aging have been well documented, the information about the changes in the pharmacodynamic properties is inadequate. Even when the drug concentration at the target tissue is the same, the effects of drugs in the elder population may be increased or decreased as compared to the younger people. The pharmacodynamic changes that may cause this difference may occur at the level of receptor, signal transmission, intracellular response or homeostatic control mechanisms. Pharmacodynamic changes have been shown especially in the drugs affecting cardiovascular and central nervous systems. Drugs that demonstrate susceptibility related to aging (warfarin, diazepam, morphine,..) should be used with caution as they may cause serious adverse reactions. It should be kept in mind that during the use of drugs that have caused decreased susceptibility (beta agonists and antagonists), as well as those causing age related susceptibility, toxic reactions may occur because of increased dosage needed to provide effective treatment or compensate for therapeutic insufficiency.

**Key words:** Pharmacodynami, elderly, geriatri, drug effects



## GİRİŞ

‘İlaçların, insan vücudu üzerine ne yaptığı ve bunu nasıl yaptığı ile ilgilenmek’, farmakodinaminin klasik tanımıdır. Daha da açmak gerekirse farmakodinami, ilaçların insanlardaki fizyolojik, biyokimyasal ve patolojik olaylar üzerindeki etkileri ile uğraşan farmakoloji dalıdır (1). Dokulardaki reseptör sayısı, ilacın reseptöre afinitesi, sinyal ileti mekanizması ve homeostatik regülasyon ilaçların terapötik veya toksik dozlarında ortaya çıkan farmakodinamik yanıtı belirler.

Yaşlanmaya bağlı olarak ilaçların farmakodinamik özelliklerinde değişiklikler meydana gelebilmektedir. Ancak bu değişikliklerin ortaya çıkarılması için çalışmaların yapılması zordur. Bu yüzden yaşlılarda farmakokinetik değişiklikler ile ilgili bilgiler çok daha fazla iken farmakodinamik değişikliklere ait bilgiler sınırlıdır. Santral sinir sistemini (SSS) etkileyen bazı ilaç gruplarına daha duyarlı olsalar da, yaşlılarda genellikle ilaçların yanıtı azalmıştır. Bunda yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan farmadinamik değişiklikler rol oynayabilir ki bu farmakodinamik değişiklikler reseptör düzeyinde, sinyal ileti düzeyinde ve homeostatik mekanizmalar düzeyinde olabilir (Tablo 1). Bu derlemede sistemlere göre ortaya çıkmış olan farmakodinamik değişikliklerden ve bu sistemleri etkileyen/ etkilenen, en sık kullanılan ilaç gruplarından sözedilecektir.

### **Kardiyovasküler sistem ilaçlarını etkileyen yaşa bağlı farmakodinamik değişiklikler:**

Kan basıncını düzenleyen baroreseptör refleksi, duyarlılık ve yanıt yaş ile birlikte azalmıştır. Bu yetersizlik özellikle kardiyovasküler sistem hastalıkları ile birlikte görülmektedir. Hipotansif ajanlarla tedavi edilmekte olan yaşlılarda postural hipotansiyonun sıklıkla ortaya çıkmasında rol oynayan bu mekanizmadır (2).

Beta reseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak hücre içinde artan cAMP, protein kinazı aktive ederek fosforilasyonu başlatır, sonuçta hücre fonksiyonu değişir. Yaşlılarda lenfosit ve kardiyak dokuda beta agonistlere cAMP yanıtının azaldığı gösterilmiştir. Bu durum beta agonistlerin beta adrenerjik reseptörlere bağlanma afinitesinin azalmasına ve post reseptör yanıtındaki değişikliklere bağlıdır (3). Sonuçta yaşlılarda propranolole (beta adrenerjik reseptör blokörü) ve isoproteranole (beta adrenerjik reseptör agonisti) yanıt azalmıştır (4). Bunun kliniğe yansması, sempatomimetik ilaçların direkt etkisi ya da vazodilatör ilaçların indirekt etkisi sonucu ortaya çıkacak kalp atım hızında artma yanıtının azalması şeklindedir. Beta reseptör aracılı sistemik kardiyak ve vasküler yanıt azalır. Yaşlılarda plazma katekolamin

düzeyi artmıştır. Bu artış için ileri sürülen bir mekanizma, otoreseptör olarak presinaptik uçta bulunan ve noradrenalin salınımını azaltan alfa 2 adrenerjik reseptör aktivitesinin azalması (5) ve bunun sonucunda da noradrenalin salınımının artmasıdır. Artmış noradrenalin düzeyi bazı dokularda beta adrenerjik reseptör sayısında azalmaya yol açabilir (down-regulation) (6), afinitesi yüksek reseptör sayısını azaltabilir, katekolamin stimülasyonuna bağlı olarak adenilat siklaz aktivitesi azalabilir. Tüm bunlar yaşa bağlı olarak artmış katekolamin düzeyinin reseptör desensitizasyonuna neden olduğunu düşündürmektedir (7). Beta reseptörlerin duyarlılığının azalması ve katekolamin düzeyinin artması yaşlılarda sistolik kan basıncını yükseltir. Klinik veriler hipertansiyon tedavisinde beta blokörlerin etkililiğinin yaşlı hastalarda, genç hastalara göre daha az olduğunu desteklemektedir ve yaşlılarda başka bir hastalık bulunmağı durumda hipertansiyon tedavisinde beta blokör ajanların ilk seçenek ilaçlar olmaması gerektiği vurgulanmaktadır (8). Bununla birlikte miyokard infarktüsü sonrasında ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde yaşlı hastalarda genç hastalara benzer etkililik gösterdiği bulunmuştur (9).

Hipovolemi, kardiak outputun azalması, renal kan akımının azalması ve diüretik tedavi renin-angiotensin-aldosteron (RAA) sistemini aktive eder. Tüm bu değişiklikler yaşlılarda yaşa veya hastalıklara bağlı olarak oldukça sıktır. Sonuçta, birçok yaşlıda perfüzyonun devam edebilmesi RAA sistemine bağlıdır. Angiotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri ile bu sistemin bloke edilmesi barorefleksi mekanizmasında yetersizliğe ve bradikinin birikimine bağlı olarak tedavinin başlangıcında ciddi hipotansiyona neden olabilir (9). ADE inhibitörleri yaşlı hastalarda hipertansiyon tedavisinde daha az etkilidir. Bunda düşük renin düzeyine bağlı olarak kan basıncının devamlılığında sorumlu olan RAA sisteminin rolünün azalması, öne sürülen mekanizmadır (2). Konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde ise bu grup ilaçlar yaşlılarda oldukça etkindir.

Yaşlılarda, varfarinin farmakokinetik özelliklerinde oluşan değişikliklerin yanısıra K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması, duyarlılığın artmasına dolayısıyla bu yaş grubunda antikoagulan etki için düşük dozda kullanılması gerekliliğine neden olmuştur (6). Ayrıca dejeneratif vasküler hastalıkların da kanama riskinin artmasında rolü vardır.

Kalp kasında kardiyoprotektif etki oluşturan adenosin A1 reseptörlerinin aktivitesi yaşlılarda azalmıştır (6).



### Santral sinir sistemi ilaçlarını etkileyen yaşa bağlı farmakodinamik değişiklikler:

Yukarıda da değinildiği gibi bazı ilaçlara duyarlılığın artması, reseptör duyarlılığında yaşa bağlı olarak ortaya çıkan intrinsik değişiklikler sonucudur. SSS'nin yaşlanması ilaç yanıtının kalitatif ve kantitatif olarak değişmesine neden olur. Yaşlanan beyinde aktif hücrelerin sayısı azalır, bazı bölümler atrofiye uğrayabilir ki bunlar her zaman patolojik değildir. Normal yaşlılıkta ayrıca beyin kan akımı ve oksijen tüketimi azalır, serebrovasküler rezistans artar. Kognitif ve davranışsal fonksiyonları düzenleyen inhibitör ve eksitator nöronlar arasındaki denge bozulur. En önemli örneklerden biri olarak da kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynayan kolinerjik nöronların ve reseptörlerin yaşlılarda azalması verilebilir. Bunun sonucunda antikolinerjik özellikleri olan ilaçlar (Tablo 2) yaşlılarda konfüzyona yol açabilir (10). SSS'ni etkileyen başka ilaçlara da yaşlılarda duyarlılık artmıştır. Belli düzeyde sedasyon oluşturmak için gereken diazepam dozu ve plazma konsantrasyonu yaşlılarda daha düşüktür (11). Nitrazepamın farmakokinetik özelliklerinin yaşlılarda değişmediği gösterilmiştir ancak nitrazepam da duyarlılık artmıştır. Standart dozda verilen flurazepam yaşlılarda toksisite bulgularına neden olmuştur (12). Yaşlı hastalarda ortaya çıkan farmakodinamik değişikliklerden dolayı midazolam ile etkili ve güvenli akut sedasyon için doz %30 azaltılmalıdır (3). Midazolam ile verbal komutlara yanıtın ortadan kalktığı EC<sub>50</sub> değeri 40 yaşa kadar 598 ng/ml iken yaşlılarda (-80 yaş) 139 ng/ml olarak bulunmuştur (13). Çalışmaların sonuçları, GABA<sub>A</sub>-Benzodiazepin

reseptör kompleksinde duyarlılığın artmasına bağlı olarak yaşlılarda benzodiazepinlerin SSS'ni deprese edici etkilerinin arttığını desteklemektedir. Bununla birlikte yaşa bağlı olarak reseptöre bağlanma özelliğinde veya reseptör sayısında değişiklik bulunmamıştır. Ancak, matür ve yaşlı sıçanların hipokampusunda diazepam spesifik bağlanma ve aktif bağlanma bölgesinin sayısı artmıştır. Bu da yaşlanma sürecinde bazı spesifik reseptör proteininin arttığını veya yedek reseptörlerin maskelenmesinin kalktığını vurgulamaktadır (11).

Santral sinir sisteminde dopaminerjik nöronlar ve D<sub>2</sub> reseptörleri yaşlılarda azalmıştır (14). Dolayısıyla nöroleptikler ve metoklopramid gibi dopaminerjik yanıtın bloke eden ilaçlar, ortaya çıkan ekstrapiramidal semptomların sıklığını ve ciddiyetini artırır.

μ opioid reseptörlerin de dansitesi yaşlılarda azalmıştır. Farmakokinetik parametreler gençler ile aynı olsa da yaşlılarda opioidlerin analjezik etkisi çok daha fazladır (15).

## SONUÇ

Yaşlılarda ilaçların farmakokinetik özelliklerindeki değişiklikler kolaylıkla ortaya çıkarılabilmektedir. Ancak farmakodinamik değişimlerin saptanabilmesi zordur ve bu yüzden hala sınırlı sayıda ilacın farmakodinamik özelliklerine ait bilgi vardır. Klinik farmakolojinin bu alanında yoğun çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Farmakodinamik değişiklikler de dikkate alındığında yaşlı hastalarda uygun ilacı ve uygun dozu bulmak çoğunlukla zordur.

**Tablo 1:** Yaşa bağlı reseptör ve fizyolojik yanıt değişiklikleri

Reseptör	Doku	Fizyolojik değişiklikler	Reseptör dansitesi
Muskarinik	beyin	azalmış bellek	↓
Beta adrenerjik	kalp	hız ve kontraktilete	↓ (hafif)
Alfa1 adrenerjik	karaciğer	glikojenolizde değişim yok	↓
Opioid beyin	anoreksia,	hipodipsi	↓

11 nolu kaynaktan alınmıştır.



**Tablo 2:** Yaşlılarda konfüzyona neden olabilen antikolinergic ilaç grupları

Grup	Örnekler
Antispazmodik	Belladona
	Disiklomin
	Propantelin
Antiparkinson	Benzotropin
	Triheksifenidil
Antihistaminik	Difenhidramin
	Klorfeniramin
Antidepresan	Amitriptilin
	İmipramin
Antiarritmik	Kinidin
	Disopiramid
Nöroleptik	Tioridazin
	Klorpromazin
Hipnotik	Hidroksizin
Tezgaah üstü ajanlar	Antidiaretikler
	Doksilamin
	Soğuk algınlığı ilaçları

10 nolu kaynaktan alınmıştır

## KAYNAKLAR

- 1- Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara 2005, sayfa 3-9
- 2- Abernethy DR. Drug Therapy in the Elderly. In: Atkinson AJ, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP (eds). Principles of Clinical Pharmacology. Academic Press, USA, 2001; pp 307-315
- 3- Beers MH, Berkow R. The Merck Manual of Geriatrics. 3rd ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.; 2000:54-62
- 4- Vestal RE, Wood AJ, Shand DG. Reduced beta-adrenoceptor sensitivity in the elderly. Clin Pharmacol Ther 1979;26(2):181-6
- 5- Docherty JR. Age-related changes in adrenergic neuroeffector transmission. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 2002;96:8-12
- 6- Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. Exp Gerontol 2003;38:843-853.
- 7- Scarpace PJ, Tumer N, Mader SL. Beta-adrenergic function in aging. Basic mechanisms and clinical implications. Drugs Aging 1991;1(2):116-29
- 8- Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. CMAJ 2006;174(12):1737-42
- 9- Williams BR, Kim J. Cardiovascular drug therapy in the elderly: theoretical and practical considerations. Drugs Aging 2003;20(6):445-63
- 10- Kim J, Cooper A. Geriatric Drug Use. In: Koda-Kimble MA, Yound LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ (eds). Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2005; pp: 99-1/19
- 11- Hammerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clin Pharmacokinet 1998;35(1):49-64
- 12- Vestal RE, Gurwitz JH. Geriatric Pharmacology. In: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW (eds). Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology. McGRAW-HILL, NY, USA, 2000; pp 1151-1179
- 13- Vuyk J. Pharmacodynamics in the elderly. Best practice & research. Clinical anaesthesiology 2003;17(2):207-218
- 14- Volkow ND, Gur RC, Wang GJ, et al. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. Am J Psychiatry 1998;155(3):344-9
- 15- Hanlon JT, Ruby CM, Guay D, Artz M. Geriatrics. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM (eds). Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach. McGRAW-HILL, USA, 2002; pp 79-91