ANKEM Derg 3 (No 3): 312-318 (1989).

YAŞLILARDA DROGLARIN ETKİLERİNİ DEĞİŞTİREN FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

Lütfiye EROĞLU

Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors modifying the effects of drugs in the elderly persons.

Gelişmiş ülkelerde yaşlı bireylerin sayısının giderek artması yeni bir bilim dalının "biyogerontoloji"nin doğmasına neden olmuştur. "Nasıl ve niçin yaşlanıyoruz?" İlk insandan günümüze kadar sesli/sessiz sorulan bu sorunun yanıtı henüz verilebilmiş değildir. Ancak bilinen, yaşlanmanın molekülden organel, hücre, doku, organ ve tüm bedene dek gelişen "hiyerarşik" bir olay olduğudur (4).

Yaşlı bireyler, drogların insanlardaki etkilerini bilimsel olarak inceleyen klinik farmakolojinin de özel ilgi alanını oluşturmaktadır. Bu nedenle günümüzde "Geriatrik farmakoloji" kavramı yerleşmiştir. Yaşlılara sunulan tedavinin kalitesini ve güvenirliğini yükseltmeyi amaçlayan bu bilim dalı pek çok sorunlar ile karşı karşıyadır. Bunların başında yaşlıda genellikle birden çok hastalığın birarada seyretmesi, ekonomik ve sosyal koşullarının yeterli olmaması, drogların istenmeyen etkilerine karşı daha duyarlı olmaları yer almaktadır (3).

Yaşlılarda tedaviyi etkileyen içsel (intrinsic) ve dışsal (extrinsic) etkenler söz konusudur.

A) İÇSEL ETKENLER (Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler)

İlaçlar oldukça karmaşık olan etkilerini başlıca üç aşamada göstermektedir. Bu aşamaların sonunda, bulunduğu ilaç biçiminden serbestlenen drog/etkin madde hedef doku ve hücreleri etkileyerek farmakolojik etkilerini oluşturmaktadır.

FARMASÖTİK FAZ

Drogun emilime hazır duruma gelme aşamasıdır. Droglar, ilaç adı verilen kullanıma hazır çeşitli farmasötik biçimlerde bulunurlar.

İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

Drog farmakolojik etkisini gösterebilmesi için uygulandığı yerde bulunduğu ilaç biçiminden serbestlenmeli ve çözünmelidir. Uygulandığı yerde beden sıvılarında çözünmüş drog/etkin madde miktarı o ilacın farmasötik yararlılık derecesini vermektedir. Yaşlılarda, gastrik salgıların ve hareketlerin azalması ağız yolu ile alınan tablet, kapsül gibi farmasötik biçimlerin parçalanıp, drogun/etkin maddenin salıverilmesini ve çözünmesini geciktirmektedir (9).

Kasiçi uygulamada da hücredışı sıvı miktarının azlığından ve doku perfüzyonunun yetersiz olmasından ötürü yine drogun çözünmesi yavaş olmaktadır.

Yaşlılarda keratinleşmiş hücrelerin artması, deri hidratasyonunun azalması, yerel uygulamada transdermal preparatlardan drog serbestlenmesinin gecikmesine neden olmaktadır (9).

FARMAKOKİNETİK FAZ

Bedenin drogu etkilediği fazdır. Drogun emilim, dağılım, metabolizma (biyotransformasyon) ve atılım aşamalarını kapsamaktadır. Kandaki drog/etkin madde yoğunluğu ile zaman arasındaki ilişkiyi belirlemekte ve etki edebilecek drog miktarını/biyoyararlanımı vermektedir.

Emilim ve Biyoyararlanım:

Drog yerel etki amacıyla uygulanmamış ya da doğrudan damar içine injekte edilmemiş ise etki yerine ulaşması için uygulama yerinden kan veya lenf dolaşımına geçmeli, diğer deyişle emilmelidir.

Fizyolojik koşullar emilimin hız ve miktarını büyük ölçüde değiştirebilirler. Yaşlılarda; gastrik sekresyon, hareket ve kan akımının azalmasının yanısıra, mide boşalma süresinin uzaması, emilim alanlarının daralması, aktif transport olaylarının yetersizliği emilimi olumsuz yönde etkilemekle birlikte, genelde ortaya çıkan durum ağız yolu ile kullanılan drogların emilim miktarından çok emilim hızının azaldığı yönündedir (3, 8, 9). Yaşla birlikte mide ortamının göreceli daha az asit yöne kayması penisilinler gibi zayıf asidik drogların biyoyararlanımlarını artırabilir (3, 8). Biyoyararlanım artışı özellikle hepatik klerensi yüksek olan droglarda, diğer bir deyimle karaciğeri ilk geçişte hızla metabolize olan (first pass effect) droglarda büyük boyutlarda olmaktadır (8, 9). Hepatik klerensi yüksek olan drogların karaciğerde enzimatik yıkımları karaciğere olan kan akımına bağımlıdır. Yaşlılarda azalan karaciğer kan akımı, bu drogları ilk geçişte yıkımdan korumaktadır (8).

Dağılım:

Dağılım drogun sistemik dolaşımdan organlara ve periferik dokulara taşınmasıdır. Bu olayı belirleyen drogun fiziksel-kimyasal özellikleri (lipid/su dağılım oranı, iyonizasyon derecesi, bağlanırlığı) ve bedenin işlevleridir. Yaşla birlikte değişen beden işlevleri arasında drog dağılımını etkilemeleri açısından başlıca üçü çok önemlidir; beden bölmelerinin oranı, organ ve dokulara olan kan akım hızı ve plazma proteinlerinin drog bağlama yeteneği (8).

Yaşla birlikte yağ dokusunun beden ağırlığına oranı genç erişkinlere göre erkeklerde % 18'den % 36'ya, kadınlarda % 33'den % 48'e ulaşmaktadır. Aynı zamanda total beden sıvısı anlamlı derecede düşmektedir (8). Sonuçda genç erişkin dozu uygulandığında lipidde çözünürlüğü fazla olan drogların dağılım hacmi arttığından serum düzeyleri düşerken, suda çözünür drogların dağılım hacmi küçülecek ve serumdaki düzeyleri yükselecektir (9).

Yaşlanma ile birlikte organ ve dokulara olan kan akımı azalmaktadır (5, 9). Yirmibeş yaşından sonra kalb atım hacmi her yıl için % 0.75-1.01 oranında azalırken, bu azalma her yıl için beyinde % 0.35-0.5; karaciğerde % 0.3-1.5, böbrekte % 1.1-1.9, kas dokusunda % 1.3 ve splanknik alanda % 0.65 dolaylarında olmaktadır (8). Diğer yandan yağ dokusuna normalde düşük olan kan akımı (3.2/ml/ dakika/100 g doku), yağ dokusunun artışına koşut olarak, giderek azalmaktadır (8). Bu özellikler drogun dokulara dağılma fazının (Alfa faz) uzamasına neden olmaktadır (8, 9).

Drogların pek çoğu değişik oranlarda plazmada proteinlere bağlanırlar. Farmakolojik olarak aktif olan, drogun proteine bağlanmamış bölümüdür.

Plazmada bulunan proteinler başlıca albumin ve α_1 glikoproteindir. Pek çok patofizyolojik etken drogların plazma proteinlerine bağlanırlılığını değiştirmektedir. Bu etkenlerin içinden "Yaş"ı belirlemek pek kolay olmamaktadır. Başlıca asidik drogları bağlayan albuminin düzeyi, renal ve hepatik yetersizliklerde, stresde, travmada, yanıklarda v.b durumlarda azalmakta, bazik drogları bağlayan α_1 glikoproteinin miktarı ise römatoid artrit, miyokard infarktüsü, ülseratif kolit ve malign hastalıkların akut döneminde artmaktadır (10).

Genelde benimsenen yaşla birlikte plazma albumin düzeyinin azaldığı, a_1 glikoproteinin düzeyinin ise arttığıdır (10).

Yaşlılarda antimikrobik drogların plazma proteinlerine bağlanırlığına ilişkin pek az çalışma bulunmaktadır. Penisilin, sülfadiazin, sülfametoksazol, trimetoprim, vankomisin ve seftriakson denenmiş, bunlardan ancak seftriaksonun yaşlılarda proteine bağlanırlılığının anlamlı biçimde azaldığı saptanmıştır (10).

Metabolizma (Biyotransformasyon):

Karaciğerde metabolize olarak etkisi sonlanan bazı drogların (örneğin antipirin, fenilbutazon) plazma yarılanma ömürlerinin yaşlılarda anlamlı biçimde artmış olması, yaşlanma ile karaciğer enzim aktivitelerinde düşüş olduğunu düşündürmektedir (2, 5). Bununla birlikte, biyotransformasyonun hastalık, diet, çevre faktörleri ile de değişmesi "Yaş"ın rolünün belirlenmesini güçleştirmektedir (8, 9). Ancak mikrozomal oksidatif reaksiyonların anlamlı biçimde azaldığı, mikrozomal olmayan faz II reaksiyonlarında değişme olmadığı benimsenmektedir (9).

Yaşlılarda sıklıkla görülen aşırı sigara, alkol, kafein tüketimi drogların metabolizma hızlarını değiştirebilir (3).

Böbrekten atılma:

Yaşlanma ile intakt nefron kaybı ile birlikte glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon işlevlerinde önemli azalmalar olmaktadır (2, 8, 9).

Yaşlı bireylerde (65 yaşın üstü) glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş % 50'ye kadar ulaşabilmektedir (2, 3). İkincil olarak yaşlılarda sıklıkla görülen hipotansiyon, hipertansiyon, dehidratasyon, kalb yetersizliği durumları da böbrek işlevlerini olumsuz yönde etkilemektedirler (2, 6, 8).

Böbrek işlevlerinde görülen bu genel gerileme, değişmeden böbrekler yolu ile atılan aminoglikozid antibiyotikler ve penisilinin bedenden eliminasyonunun gecikmesine neden olur (5). Bu, özellikle doza bağlı oto ve nefrotoksisite gösteren aminoglikozid antibiyotiklerin yaşlılarda kullanımında önemle dikkate alınmalıdır (5). Diğer yandan erişkinlik döneminde sık analjezik droglar kullananlarda böbrek işlevleri daha hızlı gerilemektedir (2). Böbrek işlevlerinin durumunu saptamak için yalnızca plazma kreatinin düzeyinin ölçülmesi yanılgıya neden olmaktadır. Çünkü plazma kreatinin düzeyinin yükselmesi yaşlılarda kreatinin yapımındaki azalma ile maskelenebilmektedir (7).

Diğer yandan yaşlılarda yetersiz protein alınımı zayıf bazik drogların idrardan geri emilimini artırabilir.

FARMAKODİNAMİK FAZ

Yaşlılarda droglara karşı yanıtın değişmesi hedef doku/organ ya da hücrelerde duyarlık değişiklikleri ve homeostazı sürdümekteki güçlük ile açıklanmaktadır (6, 9). Yaşla birlikte alfa adrenoseptörlerde önemli bir değişiklik olmazken beta adrenoseptörlerin duyarlığının azaldığı, sonuçta beta reseptör blokerlerinin bu yaş grubunda daha etkili oldukları bildirilmektedir (6, 9). Beta reseptörlerde duyarlık azalışının reseptör

sayısındaki değişikliklerden çok, hücre içi adenilat siklaz aktivitesinin düşmesinden kaynaklandığı öne sürülmektedir (9).

Bazal gangliyonlarda kolinerjik reseptörlerin sayısının azaldığı, diğer yerlerde değişmediği belirtilmektedir (6). Kolinerjiklere karşı yanıt yaşlanma ile artarken, atropin v.b antikolinerjiklerin terapötik etkinliği azalmakta, istenmeyen etkileri başat olmaktadır (6).

Diğer yandan yaşlılarda ciddi bir fizyolojik değişiklik de bedenin homeostazı sürdürme yeteneğinin azalmasıdır. Claude Bernard yaşam için "milieu interieur"un değişmezliğini koşul olarak öne sürerken, George Sacher (4) de "milieu interieur"un değişkenliğinin yaşamın sınırlı olmasını belirlediğini ifade etmektedir. Yaşlı bireylerde kan glikoz düzeyinin, kan pH'sının, kan basıncının ve oksijen tüketiminin homeostazının sürmesi düzenli biçimde olmamaktadır. Sonuçta, drogların istenmeyen bazı etkileri belirgin biçimde ortaya çıkmaktadır: postural dengesizlik, postural hipotansiyon, hipotermi, idrar retansiyonu, idrar tutamama, mental konfüzyon gibi (6). Diğer yandan yaşlılar barbitüratlar, metildopa, benzodiazepin, warfarin, heparin ve morfin gibi drogların toksik etkilerine de daha duyarlıdır (6).

Yaşla birlikte gerileyen immunolojik işlevler de hastalıklar ile başa çıkmayı zorlaştırmaktadır (6).

B) DIŞSAL ETKENLER

Yaşla birlikte değişen fizyolojik koşulların yanısıra tedaviyi düzenleyen hekimin bilgi ve ilgisi ve hastanın uyumu tedavinin başarısını etkilemektedir. Yaşlı bazan aşırı bazan da yetersiz tedavi ile karşı karşıya kalmaktadır (9).

Yapılan araştırmalara göre yaşlı hastalara pratik olarak düzenli kullanamayacakları kadar çok ilaç yazılmaktadır. Pek çok ilaç arasında kaybolan yaşlı birey çok kez kendisi için birinci derecede önem taşıyan ilacı örneğin antibiyotiği almayı unutabilmekte, ama vitamini kullanmaktadır. Diğer yandan bu uygulama ilaçların istenmeyen etkilerinin görülme sıklığını da artırmaktadır. Gerçekten gençlerde ortalama % 3 olan drogların istenmeyen etki sıklığı yaşlılarda % 21'e ulaşmaktadır (3).

Madalyonun diğer yüzü, yaşlı hastanın yakınmalarını (idrar tutamama, örneğin) fazla ciddiye almadan "tüm hastalıklar için bir ilaç" düşüncesi içinde gereken tedavinin uygulanmamasıdır (1).

Tedavinin gereğinden uzun sürmesi:

Tedaviye başlamak kadar, tedaviyi gerekli noktada durdurmak da önemlidir. Hipnotikler, diüretikler, psikotrop droglar indikasyon biter bitmez kesilmelidir (9).

Tablo 1. Yaşlılarda farmakokinetik özellikler.

EMİLİM	Gastrik sekresyon ↓
	Gastrik hareketler ↓
	Mide boşalma süresi ↑
	Gastrik kan akımı ↓
	Emilim alanı ↓
	Mukozal destek doku ↑
	Submukozal amiloid miktarı ↑
Ağız yolu ile verilen drogların emilim miktarı fazla değişmeden emilim hızı azalır.	
DAĞILIM	Toplam vücut sıvısı ↓
	Yağ miktarı ↑
	Hücre katı madde miktarı ↓
	Organ/dokulara olan kan akımı ↓
	Kan beyin engeli ↓
	Serum albumin düzeyi ↓
	Serum a_1 glikoprotein düzeyi ↑
Yağda çözünür drogların dağılım hacmi artarken, suda çözünen droglarınki azalır. Özelikle hasta yaşlılarda drogların plazma albuminine bağlanması azalır.	
BİYOTRANSFORMASYON	Karaciğer kitlesi ↓
	Karaciğer kan akımı ↓
	Mikrozomal oksidasyon reaksiyonları ↓
	Mikrozomal olmayan faz II reaksiyonları ↔
	Çevresel etkenler, diet
Karaciğere olan kan akımının azalması ile karaciğeri ilk geçişte büyük ölçüde metabolize olan (first pass effect) drogların biyoyararlanımı artar. Bazı drogların metabolizmaları yavaşlar.	
BÖBREKLERDEN ATILMA	Glomerüler filtrasyon hızı ↓
	Böbrek kan akımı ↓
	Tubuler işlevler ↓
Glomerüler filtrasyon/tubuler sekresyon ile atılan drogların plazma yarı-lanma ömürleri uzar.	

Dozların ve doz aralıklarının iyi düzenlenmesi:

Yaşlının değişen farmakokinetik özelliklerine göre doz ve doz aralıkları düzenlenmeli, hasta yaşlıda drogların birikmesi, toksik etkilerin ortaya çıkması önlenmelidir (9).

Drog seçimi:

Genel farmakolojik kavramlar çerçevesi içinde, yaşlılarda seçilen drogun yarar/zarar ve yarar/ maliyet oranları yüksek olmalıdır. Yeni drogların kullanımından olabildiğince kaçınılmalıdır. Çünkü yeni droglar ancak erişkinlerde denenerek tedaviye verilmektedir. Oysa risk grubu içinde olan yaşlılarda droglara karşı beklenmedik reaksiyonların çıkma olasılığı çok yüksektir (9).

HASTANIN UYUNCU

Yaşlılarda uyuncun yetersiz olması tedaviyi zorlaştıran diğer bir sorundur. Hekim hastaya verdiği ilaçların kullanım biçimlerini olabildiğince ayrıntılı olarak anlatmalı ve ayrıca kutuların üstüne yazılmasını sağlamalıdır. En etken yöntemin, hastanın hekimi görmeye geldiğinde kullandığı ilaçları birlikte getirmesi olduğu bildirilmektedir (9).

KAYNAKLAR

1- Avorn J: Pharmacology and geriatric practice: A case study in technology nontransfer, *Clin Pharmacol Ther 42:* 674 (1987).

2- Brocklenwst J C: *Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology,* Churchill Livingstone, Edinburgh (1978).

3- Friedel R O: Pharmacokinetics in the geropsychiatric patient "M A Lipton, A DiMascia, K F Killam (eds): *Psychopharmacology: A Generation of Progress"* kitabında, Raven Press, New York (1978).

4- Hayflick L: Theories of biological aging, *Exp Gerontol 20:* 145 (1985).

5- Judge T G, Caird F I: *Drug Treatment of the Elderly Patient,* Pitman Medical, Ment (1978).

6- Lany P P: Age-associated pharmacodynamic changes, *Methods Find Exp Clin Pharmacol 9:* 153 (1987).

7- Reidenberg M M: Drug therapy in the elderly: The problem from the point of view of a clinical pharmacologist, *Clin Pharmacol Ther 42:* 677 (1987).

8- Ritschel W A: Pharmacokinetic changes in the elderly, *Methods Find Exp Clin Pharmacol 9:* 161 (1987).

9- Swift C G: Prescribing in old age, *Brit Med J 296:* 913 (1988).

10- Wallace S M, Verbeeck R K: Plasma protein binding of drugs in the elderly, *Clin Pharmacokinet 12:* 41 (1987).