

## YAŞLILARDA İLAÇ KULLANIMININ FARMAKOKİNETİK YÖNÜ

Artan yaşlı nüfus birçok patolojik rahatsızlıkla karşı karşıya kalır. Bunun sonucu olarak, bugün için doktor tarafından tavsiye edilen reçetelerin büyük oranını yaşlılar kullanmaktadır.

Yaşlılık birçoğu farmokinetik sonuçları da beraberinde getiren fizyolojik değişikliklere neden olur. Bunlar patolojik ve iyatrojenik faktörler nedeniyle daha da karmaşık duruma gelebilir.

Yazının amacı yaşlılarda kullanılan ilaçların farmakokinetiği üzerine bu faktörlerin etkilerini dış-hatlarıyla çizmektir.

### DOZ - CEVAP İLİŞKİSİ

Epidemiyolojik kanıtlar göstermiştir ki, advers ilaç reaksiyonları doza bağımlıdır ve bundan dolayı da önceden tahmin edilemeyen husus ise kişilere özel doz - cevap ilişkisidir. Bu özellikle yaşlılarda geçerlidir. Bu ilişkiyi etkileyen faktörler Şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1'in ilk bölümünde, biz hekimin önerdiği doza eşit dozun hasta tarafından alındığını varsayalım. Birçok çalışma göstermiştir ki, önemli uyumsuzluktan dolayı genel uygulamada bu varsayım her zaman geçerli olmamaktadır. Hastane uygulamasında tavsiye edilen doz ile alınan doz arasındaki farklılık, hasta uyumsuzluğundan çok ilaç hatalarının bir sonucu gibidir.

Eczacı; hemşire, tıp personeli, hasta ve yakınlarına uygun tavsiyeleri sağlayarak ilaç hatalarını azaltabilir ve hasta uyunculunu düzenleyebilir.

İlaça doku cevabında yaşa ve hastalığa bağlı olarak kişiler arasında farklılıklar görülür. Aynı zamanda beraberinde alınan diğer ilaçlarında etkisi vardır.

Yaşlılarda farmakodinami, farmakokinetiğe oranla daha az incelenmiş olmasına rağmen ilaçların etkilerine yaşlılara daha duyarlı olduğu kabul edilir.

Bazı çalışmalar potent analjezikler ve benzodiazepinler için bunu destekleyen, izoprenalin ve propranololle yapılan diğer çalışmalar, yaşlıların belirli ilaçların etkisine daha dirençli olabildiklerini ileri sürmüştür. Doku cevabındaki değişiklik gerçekte yaşa bağımlı farmakokinetik değişikliklere bağlanabilir.

İlacın absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonundaki kişisel farklılıklar toplumda yaygındır. Yaşlılıkta genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak var olan farklılıklar yaş, hastalık ve beraberinde alınan diğer ilaçların etkisi ile şiddetlenebilir.

### İLAÇ ABSORPSİYONU

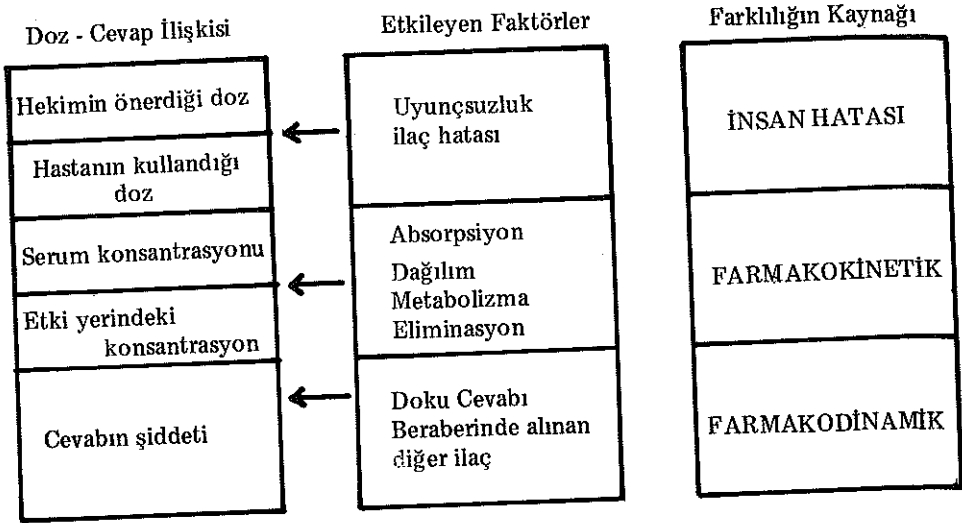
Yaşlılarda pekçok faktör absorpsiyon hız ve veya oranını etkiler (Tablo 1).

Gastrik asit sekresyonundaki azalma ve sonuçta gastrik pH daki artış bazı ilaçların iyonizasyon ve çözünürlüğünü etkileyebilir ve aside dayanıksız ürünlerin biyo yararlanımını artırabilir. Splanknik kan akımının azalması ilaç absorpsiyonunu etkileyebilir.

Yaşa bağımlı olarak gastrik boşalma hızı ve intestinal motilitede azalma absorpsiyon oranından çok absorpsiyon hızını etkiler. Yaşa orantılı olarak absorplayıcı hücrelerin sayısı azalmaktadır. Fakat bunun ilaç absorpsiyonu için önemi bilinmemektedir.

Çalışmalar, yaşlılarda vitamin ve mineraller için aktif transportun varlığı ko-

Şekil 1. Doz-Cevap İlişisini Etkileyen Faktörler



nusunda uygunluk göstermesine rağmen ilaçların çoğu pasif difüzyonla absorplanmakta ve bu gruptan olan aspirin, parasetamol gibi ilaçlar yaşlı hastalarda normal biçimde absorplanmaktadır.

Yaşlılarda ilaç absorpsiyonu üzerine patolojik ve iyatrojenik faktörler meydana gelen fizyolojik değişikliklerden daha fazla etkili gibi görünmektedir. Kolik hastalıklar ve Crohn hastalığı oral absorpsiyonu artırabilir, geciktirebilir veya hiç etkilemeyebilir (hastalığın şiddetine ve söz konusu ilaca bağlı olarak).

Böbrek, karaciğer ve kalp hastalıkları ilaç absorpsiyonunu etkileyebilir. Böbrek hastalıklarının, mide bulantısı kusma, diyare, pH değişikliği, ödemeli mukoza değişiklikleri gibi gastro-intestinal belirtiler; böbrek hastalıklarında antiasit kullanımı ilaç absorpsiyonunu azaltabilir. Karaciğer kan akımı ve/veya ilaç metabolizma kapasitesinin azalmasından dolayı prazosin ve hidralazin gibi karaciğer ekstraksiyon oranı yüksek olan ilaçların sistemik yararlanımı kalp ve karaciğer hastalıklarında artırılabilir. Kalp hastalığında yetersiz doku perfüzyonu oral ve i.m. yolla alınan ilacın absorpsiyonunu azaltabilir.

Absorpsiyonu etkileyen ilaç etkileşmeleri, kompleks oluşumu iyon çifti şelat oluşumu, adsorpsiyon, gastrik boşalma hızının ve intestinal motilitenin değişmesi, splanknik kan akımında değişme, pH'nın iyonizasyon, disolusyon üzerine etkisi, mukozal ve bakteriyel ilaç metabolizmasındaki değişiklikleri içerir.

#### İLAÇ DAĞILIMI

Yaşlılarda ilaç dağılımını etkileyen ana patolojik faktör esas olarak kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarında ortaya çıkan proteine bağlanmadaki değişikliklerdir. Geçmişte ilacı proteine bağlanma yerinden uzaklaştıran etkileşmelere önem verilmiş olmasına rağmen, bunlardan oldukça az sayıda etkileşme klinik açıdan önemlidir ve bu önemli olanlarda genellikle diğer bir mekanizmayı içerir.

Yaşlılarda ilacın dağılımı üzerine etkili olabilecek faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hücre-içi sıvıdaki azalmadan dolayı yaşlıda toplam vücut sıvısında değişim olur. Hücre-dışı sıvının toplam vücut ağırlığına katkısı aynı kalır. Bunun sonucu lityum gibi suda çok çözünen ilaçların dağılım hacmindeki azalmadır.

Benzer şekilde yaşa bağımlı olarak

vücuttaki yağsız kitlenin azalması (toplam vücut ağırlığına oranla) digoxin gibi büyük oranda kasa bağlanan ilaçların dağılım hacmini azaltır. Bunun aksi yaşa bağımlı olarak vücut yağının artması (toplam vücut ağırlığına oranla) diaze-

pam gibi yağda çok çözünen ilaçların dağılım hacmini artırır. Kadınlar erkeklerle oranla şişmanlamaya daha eğilimlidir. 85 yaşın üzerinde vücut yağ oranı tekrar yetişkindeki normal değere düşmeye başlar.

**Tablo 1. Yaşlılarda İlaç Absorpsiyonunu Etkileyen Faktörler**

1 - Fizyolojik	↓ gastrik asit salgılaması ↑ gastrik pH ↓ gastrointestinal kan akımı ↓ gastro-intestinal motilite ↓ mide boşalma hızı ↓ absorplayıcı kapasite
2 - Patolojik	karaciğer hastalıkları gastro-intestinal hastalıklar kalp hastalıkları böbrek hastalıkları
3 - İyatrojenik	cerrahi girişim ilaç etkileşmeleri

azalma ↓, artma ↑

**Tablo 2. Yaşlılarda İlaç Dağılımını Etkileyen Faktörler**

1 - Fizyolojik	↓ toplam vücut ağırlığı ↓ yağsız vücut ağırlığı ↑ yağ dokusu ↓ serum albumin ↑ → asit glikoprotein
2 - Patolojik	böbrek hastalıkları kronik karaciğer hastalıkları şiddetli yanıklar kalp hastalıkları
3 - İyatrojenik	cerrahi girişim ilaç etkileşmeleri

artam ↑, azalma ↓, → değişiklik yok

Wallace ve arkadaşlarına göre proteine bağlanmadaki azalma fenilbutazon gibi (% 98-99 oranında bağlanır), yüksek oranda bağlanan ilaçlar için sözkonusudur. Fakat düşük oranda bağlanan salisilatlar (% 50-90) ve sulfadiazin (% 60)

gibi ilaçlar için ilaç kullanmamış genç gönüllülerde karşılaştırıldığında ilaç kullanmamış yaşlı hastalarda proteine bağlanmada önemli bir farklılık yoktur. İlaç tedavisi uygulanan yaşlı hastalarda ilaç kullanmamış genç gönüllüler kar-

şılaştırıldığında bu sonraki iki ilacın (salisilatlar ve sulfadiazin) proteine bağlanma derecelerinde önemli farklılıklar vardır. Böylece yaşın ve birlikte diğer ilaçların alınmasının birleşik etkisi proteinlere orta derecede bağlanan asidik yapıdaki ilaçların bağlanmasını önemli ölçüde azaltabilir.

$\alpha_1$  glikoprotein, lignokain, disopramid ve propranolol gibi bazı temel ilaçların bağlandığı başlıca proteindir.

$\alpha_1$  glikoprotein akut olayların belirticidir ve miyokord enfarktüsü, aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve romatoid artrit gibi durumlarda serum konsantrasyonu hızla artar. Geriatrik hastalarda yaşa bağımlı olarak serum  $\alpha_1$  glikoprotein konsantrasyonunda artış olduğu bildirilmiştir. Artmış serum  $\alpha_1$  glikoprotein konsantrasyonu disopramid gibi ilaçların serbest fraksiyonunu azaltır ve serbest (aktif) fraksiyonun azalması hekimin önerdiği doza verilen terapötik cevabı etkileyebilir.

İlaçların proteine bağlanmalarının yaşa bağımlı değişim derecesi, genellikle çeşitli patolojik faktörlerin neden olduğundan çok daha azdır. Bir çok hastalık, albuminin sentez ve katabolizma hızı, damar içi ve dışı arasındaki dağılımı veya böbrek hastalığında glomerül bütünlüğündeki değişime bağlı olarak serum albumin konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Serum albumin konsantrasyonunda en belirgin azalma böbrek hastalıklarında, kronik karaciğer hastalıklarında ve ciddi yanıklarda ortaya çıkar. Dahası bu gibi durumlar ilaçların albumine nitel bağlanmasını etkileyebilir (Böbrek hastalıklarında bu durum kısmen endojen asitlerin artışı dolayısıyla ilaçların bağlanma yerleri için yarışmasından kaynaklanabilir).

İlaç dağılımında hastalığın yol açtığı değişikliklerin hepsi proteine bağlanmadaki farklılıktan kaynaklanmaz. Örneğin böbrek veya akciğer hastalıklarında değişen asit-baz dengesi, kalp hastalıklarında değişen doku perfüzyonu veya kalp ve karaciğer hastalıklarındaki hücre-dışı sıvı oranındaki değişikliklerin hepsi ilacın dağılım hacmini etkileyebilir.

Yaşlılarda ilaç dağılımını etkileyen iyatrojenik faktörler, cerrahi girişim ve ilaç etkileşmelerini içerir. Cerrahi girişim ile vücuttan çıkarılan kısım ilaç dağılımı için önemli olabilir, fakat ilaç dağılımındaki daha ciddi değişiklikler cerrahi girişimin dolaylı etkilerinin (örneğin hemodinamik değişiklikler bir sonucu olabilir). Etkileşmeler protein bağlanma bölgelerinden ilaçların uzaklaştırılmasına neden olur. Bu tür etkileşmeler klinik açıdan önemli bazı kriterlere bağlıdır. Bu tür etkileşmelerin bazıları diğer mekanizmaların da sonucu olarak ortaya çıkar.

### İLAÇ METABOLİZMASI

Bazı ilaçların proteine bağlanma dereceleri, karaciğer ilaç klerensinin üç belirleyicisinden biri olduğundan yaşa bağımlı olarak serum albumin seviyesindeki belirgin azalma ilaç dağılımı ve ilaç metabolizmasında önemli olabilir. Karaciğer kan akımı ve intrinsik karaciğer klerensi diğer iki faktördür. Yaşa bağımlı olarak ortaya çıkan belirgin değişiklikler karaciğer kütlesindeki ve kan akımındaki azalmadır. Bu değişiklikler hepatik ilaç klerensinde düşmeye neden olurken proteine bağlanmanın azalması belirli ilaçların klerensinde artmaya neden olabilir.

Genellikle, yaşlandıkça karaciğer ilaç metabolizmasında azalmaya eğilim vardır. Ancak bu yaşın getirdiği fizyolojik değişikliklerden beklenen ölçüde değildir ve bazı metabolizma yolları etkilenmiyor gibidir.

Yaşlılarda ilaç metabolizmasını etkileyen patolojik, iyatrojenik ve fizyolojik faktörler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Belki ilaç metabolizmasındaki büyük öneminden dolayı üzerinde en çok çalışılan enzim sistemi, karışık fonksiyonlu oksidaz sistemidir. Yaşlandıkça aktivitesinde genel bir azalma görülebilir.

Çalışmalar göstermiştir ki yaşlanmanın, karaciğer mikrozomal oksidatif süreçler üzerine, birbirine benzer etkileri söz konusu değildir. Hatta öyleki farklı ilaçlar için aynı oksidatif süreç üzerine

(örneğin hidroksilasyon) yaşlanmanın etkisi farklı olabilmektedir.

Bir çalışmaya göre asetilasyon yaşa bağımlı değişikliklerden etkilenmiyor gibidir. Benzer şekilde alkol dehidrojenaz enziminin aktivitesi üzerinde yaşa bağımlı değişiklik görülüyor gibidir. Buna rağmen dağılma hacmindeki azalmanın sonucu olarak (vücut sıvı miktarı ve yağsız vücut ağırlığındaki azalmadan dolayı) yaşlılarda alkol plazma seviyesi artmaktadır.

Yaşlılarda etanol ve diazepam da görülen bu durum dağılım ve metabolizmadaki değişiklikleri aynı zamanda gözönünde bulundurma gereğini vurgulamaktadır. Bu yapılmayacak olursa hatalı sonuçlar alınabilir.

Genetik, çevresel, patolojik ve iyatrojenik faktörlerin bir sonucu olarak aynı yaş grubundaki farklı kişilerin meta-

bolik kapasitelerinde, kişiler arası büyük farklılıklar vardır ve bunlar belki de yaşa bağımlı farklılıklardan daha önemlidir.

Karaciğer hastalıklarında ilaçların değişen farmakokinetiklerinden çeşitli mekanizmalar sorumlu olabilir. Genelde kalp yetmezliği, portal ven trombozu ile azalan karaciğer kan akımıyla birlikte seyreden siroz, karaciğer ekstraksiyon oranı yüksek olan ilaçların sistemik klerensini azaltır. Yüksek riskli ilaçların başlangıç ve idame dozlarını azaltmak gerekebilir. Örnekler, propranolol, verapamil, ergatamin tartrat, gliserin trinitrat, petidin ve pentazosin. Portal sistemik şant akımı (sirozda görülebilir), portal ven trombozu ve bunu izleyen şant ameliyatları aynı etkiyi ortaya çıkarabilir.

Akut ve kronik aktif hepatit veya sirozda olduğu gibi karaciğerin fonksiyonel kapasitesi azalırsa karaciğer eks-

Tablo 3 — Yaşlılarda İlaç Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

1 - Fizyolojik	↓ karaciğer kan akımı ↓ karaciğer kitlesi ↓ → karışık fonksiyonlu oksidaz sistemi ↓ glukronidasyon ↓ enzim indüklenebilirliği
2 - Patolojik	karaciğer hastalıkları kalp hastalıkları gastro-intestinal hastalıklar böbrek hastalıkları
3 - İyatrojenik	ilaç etkileşmeleri

↓ azalma, ↑ artma, → değişme yok

traksiyon oranı düşük olan ilaçların sistemik klerensi azalabilir. Sonuç olarak sınırlı risk taşıyan (parasetamol, fenobarbital, diazepam, teofillin ve kloramfenikol) ilaçların idame dozunun düşürülmesi gerekebilir. Bununla beraber dikkate değer nokta şudur ki fenobarbital ve diazepam farmakokinetik açıdan sınırlı risk altındaki ilaçlar olarak sınıflandırılırken, ileri karaciğer hastalıklarında barbitürat ve benzodiazepinlere karşı farmakolojik cevabın arttığına ilişkin ka-

nitlar vardır.

Bazı düşük riskli ilaçlar ciddi karaciğer hastalıklarının varlığında bile normal bir şekilde elimine edilir. Örneğin, naproksen, ampisilin, digoksin ve simetidin. Bu tip ilaçların çoğu esas olarak böbreklerden elimine edilir ve karaciğer hastalıklarında genellikle dozun ayarlanmasına gerek yoktur. Metabolizmaya ilişkin ilaç etkileşmeleri, absorpsiyon, dağılım ve eliminasyonla ilgili ilaç etkileşmelerine oranla daha önemli ola-

bilir. Oldukça çok sayıda ilaç karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleme veya inhibe-etme kapasitesine sahiptir. Bu ilaçlar, diğer ilaçları, özellikle dar bir terapötik indekse sahip antikoagulanlar, antikonvülsanlar ve anti-diabetikleri önemli ölçüde etkileyebilir.

## İLAÇLARIN İTRAHI

Glomerüler filtrasyon hızı 20 yaştan sonra her 10 yılda yaklaşık % 6 oranında belirgin bir düşme gösterir. Aynı şekilde yaşlılıkta böbrek kan akımı yaklaşık % 50 oranında düşmektedir. Renal tübüler fonksiyon da yaşlandıkça azalır. Böbrekler ilaçların ve/veya metabolitlerinin başlıca elimine edildiği organ olduğundan, böbrek fonksiyonundaki değişiklikler yaşlılarda dozun ayarlanması açısından büyük önem taşır.

Glomerüler filtrasyon hızının (G.F.R.) kreatinin, yaş ve ağırlıktan hareketle kabaca belirlenmesini sağlayan nomogramlar vardır. Kreatinin klerensinin belirlenmesinde kullanılan değişik nomogramların karşılaştırılması, formülün cinsiyet farklılıklarını dikkate alan bir faktörü içermesi gerektiğini düşündürür. Diyetli protein alımı, anormal katabolizmaya bağlı değişiklikler bir kenara bırakılırsa serum üre değerleri G.F.R. nin oldukça makul ölçülerde tahmin edilmesine olanak vermektedir.

Böbrek hastalığı ve kalp hastalıklarındaki böbrek tahribatı, böbrek fonksiyonundaki yaşa bağımlı azalmanın sonuçlarını şiddetlendirir. Karaciğer hastalıklarında olduğu gibi, böbrek hastalıklarında ilaçların farmakokinetik risk grupları (Dettli nomogramı temel alınarak) ilacın böbrek yoluyla atılma dere-

Tablo 4 — Yaşlılarda İlaç Eliminasyonunu Etkileyen Faktörler

1 - Fizyolojik	↓ glomerüler filtrasyon hızı ↓ böbrek plazma akımı ↓ aktif tübüler sekresyon ? safra sekresyonu
2 - Patolojik	böbrek hastalıkları karaciğer-safra hastalıkları kalp hastalıkları
3 - İyatrojenik	cerrahi girişim ilaç etkileşmeleri diyaliz

↓ azalma, ? değişebilir

cesine göre tanımlanabilir.

Tamamen böbrek yoluyla elimine ediliyorsa "yüksek risk grubu" (Aminoglikozitler, lityum ve birçok sefalosporinler), böbreklerden kısmen elimine

ediliyorsa "ara risk grubu" (digoksin, fenobarbital ve etambutol), böbreklerden hemen hiç elimine edilmiyorsa "düşük risk grubu" (izoniazid, hidralazin ve teofillin) olarak tanımlanır.

Kısaltarak çeviren :

Ecz. Aygül BALCIOĞLU

Kaynak:

The Pharmaceutical Journal,  
Vol. 235, 511-514, 1985.