



YAŞLILARDA İLAÇ TEDAVİSİ



Barry J. Cusack

- Giriş • İlaç Kullanımı Ve Advers İlaç Reaksiyonları • Farmakokinetik • Farmakodinamik
• İlaç-Hastalık Etkileşimi • Yaşlı Hastalarda Önemli Hastalıkların Tedavisi • Sonuç

I. GİRİŞ

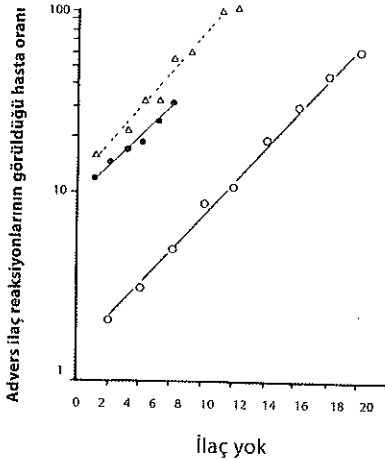
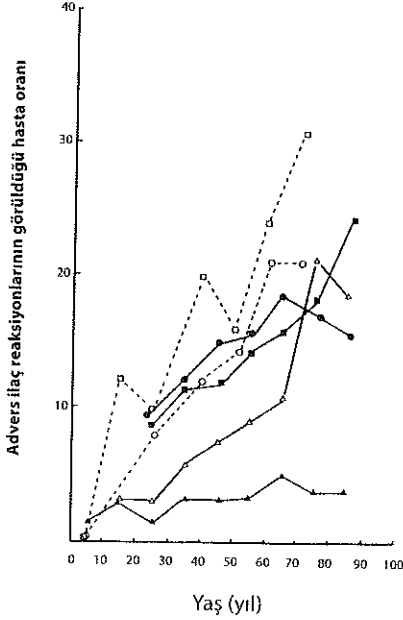
Etkili tedaviler yaşlı insanlarda onlara özgü riskler doğurur. Vücut kompozisyonu ve fizyolojisinde yaşa bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler ilacın vücutta işlenmesini (farmakokinetik) değiştirerek doz ihtiyaçlarını etkileyebilir. Aynı şekilde ilaç etkisinde (farmakodinamik) ortaya çıkan değişiklikler de ilaç etkisinin genişliğini ve bazen de kalitesini değiştirebilir. Bunlara ek olarak organ fonksiyonlarını etkileyen hastalıkların yarattığı değişiklikler yaşlı insanlarda yaygın olarak görülür. Çoklu hastalıklar çoklu ilaç kullanımına yol açar ve ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimi riskini doğurur. Ayrıca bazı yaşlı hastalar ilacı kabul etmekte güçlükler yaşarlar ki bu da başanlı tedavi olasılığını azaltır. Tüm bu problemlere ek olarak tıbbi ve diğer sağlık hizmetleri öğrencilerine ve kursiyelerine yaşa bağlı farmakoloji bilgilerinin verilmesi göreceli olarak ihmal edilir. Klinik farmakoloji araştırma çalışmalarında yaşlılar genelde yetersiz temsil edilirdir ki aslında ilaçlar en çok bu gruplarda kullanılır. Bu bölümde, ilaç tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini arttıran ilkeler vurgulanarak ve yaşlı hastalarda görülen yaygın ve önemli sağlık sorunlarına yönelik tedaviler ele alınarak bu problemler tartışılacaktır. Bu konuda çok sayıda güncel başka incelemeler de bulunmaktadır (Cusack v.d. 1997; Ford v.d. 1998; Jones & Poole 1998).

II. İLAÇ KULLANIMI VE

ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARI

Yaşlı insanlar aşırı yüksek oranda ilaç tüketen popülasyonun giderek büyüyen bir bölümüdürler. Örneğin ABD'de 65 yaşını aşmış insanlar nüfusun %12'sini oluşturur ve ülkedeki ilaç tüketiminin %25'i onlara aittir. Özellikle hastanelerde ve bakım evlerinde bulunan yaşlı hastaların ilaç kullanımları yüksektir. Yüksek oranda ilaç kullanımı çoğu zaman terapötik yarar getirir de, bazen de gereksiz bir biçimde advers ilaç reaksiyonları riskini arttırdığı için uygunsuzdur. Hem hastanede yatan hem de yatmayan topluluk arasında advers ilaç reaksiyonlarında yaşa bağlı görülen artış üzerine pek çok rapor bulunmaktadır. Bu durum yaşlı hastalarda advers ilaç reaksiyonlarına karşı yüksek duyarlılık oluştururken, sonraki analizler bu ilişkinin daha karmaşık olabileceğini gösterirdir (Grymonpre v.d. 1988; Walker & Wynne 1994). Hastalığın ciddiyeti ve kullanılan ilaç sayısı denkleme katıldığında, ortadaki yaş-ilaç ilişkisinin ortadan kalktığı görülür (Carbonin v.d. 1991). Şekil 13.1'de de görüldüğü üzere advers ilaç vakalarının (AİV) oranı pek çok çalışmaya göre yaşlanmayla birlikte artsa da hepsinde durum böyle değildir. Sonuçta AİV ve çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi) arasında yaşlanmadan çok daha güçlü bir ilişki bulunmaktadır; alınan ilaçların sayısı artınca AİV riski de katlanarak artmaktadır (Nolan & O'Malley 1988). Advers reaksiyonların çoğu ciddi

olabilir; hastaneye yatan yaşlı hastaların %10-%20'si AİV nedeniyle yatmaktadır (Roughead vd. 1998).



Şekil 13.1 Yaşla ilgili advers ilaç reaksiyonu olayları (üstteki tablo) ve aynı anda alınan ilaç sayısı ve advers ilaç reaksiyonu olayları arasındaki ilişki (alttaki tablo). Nolan & O'Malley (1988), Prescribing for the elderly. Part 1. Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J Am Geriatr Soc*, 1988, 36, 142-9, izniyle yayımlanmıştır.

Geniş çaplı bir meta-analize göre 1994 yılında ABD'de hastanede yatan 76.000 ya da daha fazla sayıda hastanın advers ilaç reaksiyonlarından dolayı hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (Lazarou v.d. 1998). Pek çok advers reaksiyonun önlenabilir olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla advers ilaç reaksiyonu riskini azaltmak için büyük bir dikkat harcanmalıdır. Olası ilaç etkileşimlerini elemek için, yeni bir medikasyona başlarken veya medikasyonu bırakırken hastanın durumunda advers etki riski yaratabileceğini göz önünde tutmak için ve ortaya çıkan advers reaksiyonları derhal teşhis edebilmek için kullanılan ilaçların sayısını asgari düzeyde tutmak önemlidir. Kaşıntı, bulantı, kusma, döküntü, zihin karışıklığı ya da uyuşukluk, ishal, dengesizlik, baş dönmesi, bayılma ve altına kaçırma yaygın reaksiyonlardır. Reçeteleme, kopyalama, ilaç hazırlama ve verme konularında hata yapmaktan dikkatle kaçınmak gerekir. Hasta mutlaka medikasyonlar konusunda eğitilmelidir. Hatırlatma sistemleri, basit ilaç rejimleri, mutidoz muhafaza kutuları kullanarak ve evde ilaç alınmasına yardım sağlayarak medikasyona uyulma oranını arttırmaya özen gösterilmelidir.

III. FARMAKOKİNETİK

İlaç etkisinin çapı etki alanında ulaşılan ilaç konsantrasyonuna ve etki alanının ilaca duyarlılığına bağlıdır. Bunlardan ilkinin ilacın farmakokinetik özellikleri, ikincisini ise farmakodinamik süreç belirler. Fizyolojik değişiklikler, homeostatik regülasyondaki değişiklikler ve hastalık, yaşlı insanlarda ilacın farmakokinetiğini ve verilen yanıtı etkiler.

III.a. Emilim

Tablo 13.1'de gösterildiği gibi yaşlanmayla birlikte ilaç emilimini etkileyen bazı değişiklikler ortaya

çıkar. Yaşlı insanlarda uzun süren gastrik boşaltım bazı ilaçların emilimini geciktirebilir. Yaşlı deneklerde digoxin ve asetilsalisilik asit gibi bazı ilaçların emilimi gecikir. Geciken emilim, tek doz ilaç alımından sonra doruk etkiye ulaşma zamanını uzatabilir, yoksa geciken emilim klinik açıdan çok da önemli değildir. Emilimin genişliği ince bağırsaktaki emici yüzeyle ilişkilidir; ince bağırsakta öyle büyük bir fazlalık vardır ki emilimin yaşa bağlı olarak azalması pek önem taşımaz. Sonuç olarak çalışmaları, ilaç emilim miktarında yaşa bağlı olarak ortaya çıkan değişikliğin küçük olduğunu göstermiştir.

III.b. Biyoyararlanım ve Presistemik Boşaltım

İnce bağırsaktaki emilimin ardından pek çok ilaç sistemik dolaşıma girmeden önce bağırsakta ya da karaciğerde metabolizmaya uğrar. Bu biyoyararlanırlar olan ilaç miktarını azaltır. Yaşlanma intestinal me-

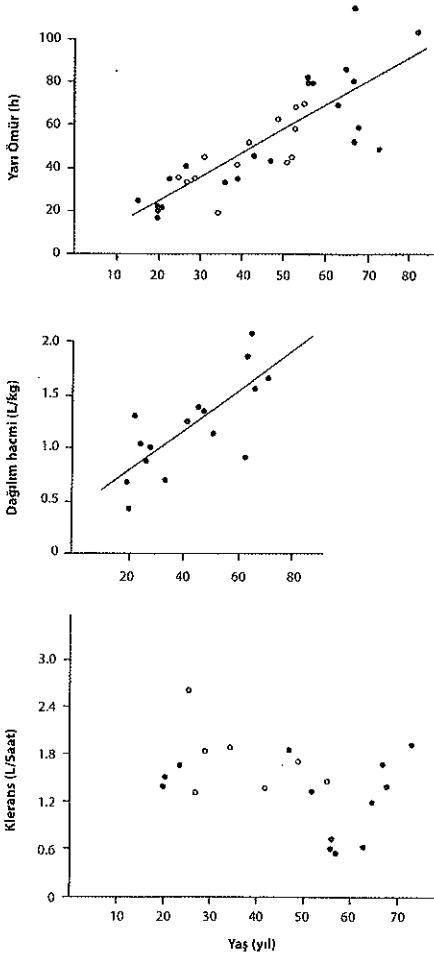
tabolizmadaki değişikliklerle ilişkilendirilse de tam olarak kabul edilmemiştir. Bununla birlikte CYP3A4 tarafından ince bağırsakta metabolize edilen bir ilaç olan nifedipinin biyoyararlanımı, intestinal boşaltımı yetersiz olan yaşlı deneklerde artar. Yaşlanma presistemik karaciğer metabolizmasındaki artışla ve verapamil, labelatol ve propranolol gibi hepatik boşaltımı fazla olan bazı ilaçların biyoyararlanımının azalmasıyla ilişkilendirilir.

III.c. Dağılım

Yaşla birlikte vücut kütleindeki yağ oranı da arttığı için, yaşlı insanlarda yağda çözümlü ilaçların dağılım hacmi artabilir. Yüksek dağılım hacmi ayrıca eliminasyon yarılanma ömrünü uzatır. Örneğin diazepamın eliminasyon yarılanma ömrü yaşlı hastalarda yüksek dağılım hacmine bağlı olarak uzar; oysa ki sistemik klirens değişmemiştir (Şekil 13.2). Bu durumun aksine yaşlanmayla birlikte yağsız vücut

Tablo 13.1 İlaç dispoziyonu üzerinde yaşlanmanın etkileri

Farmakokinetik parametreler	Yaşlanmanın getirdiği fizyolojik değişiklikler	Klinik açıdan önemi
Emilim	Yüksek gastrik pH; ince bağırsakta daha az yüzey alanı	Yaşla birlikte emilimde çok az değişiklik gerçekleşir (yani klinik açıdan önemi yoktur)
Dağılım	Total vücut suyunda azalma; yağsız vücut kütlelerinde azalma; vücut yağında fazlalaşma	Vücut sıvılarında dağılan ilaçlarda daha yüksek konsantrasyon; yüksek dağılım ve yağda çözümlü ilaçların eliminasyon yarı-ömrünün uzaması
	Serum albüminde azalma	Yüksek oranda proteine bağlı asitik ilaçların bazılarının plazmadaki serbest fraksiyonları artar
	Yüksek α 1-asit glikoprotein	α 1-asit glikoproteine bağlı temel ilaçların serbest fraksiyonlarında küçük azalmalar
Hepatik metabolizma	Hepatik kütlede azalma; hepatik kan akımında azalma. Metabolize edici izoenzim aktivitesinde genelde azalma	Genelde ilk-geçiş metabolizmasını azaltır; bazı ilaçların biyotransformasyon oranı azalır; hepatik metabolizma oranında bireyler arası varyasyonlar
Renal eliminasyon	Renal kan akımında azalma; glomerüler filtrasyon hızında azalma	İlaçların ve metabolitlerin renal eliminasyonunda azalma; bireyler arası belirgin varyasyon



Şekil 13.2 Sağlıklı gönüllülerde diazepamın eliminasyon yarı-ömrü (en üstteki tablo), dağılım hacmi (ortadaki tablo) ve plazma klirensi (en alttaki tablo) ile yaş arasındaki ilişki; Klotz vd. (1975). The effect of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest* 1975, 55, 347-59

kütlesi azaldığı için, suda çözünür ilaçların dağılım hacimleri yaşlı hastalarda genelde düşüktür. Bir ilacın dağılım hacmi tek bir doz sonrasında plazmada ya da diğer dokularda ulaşılan konsantrasyonu belirleyen faktörlerden biridir. Dolayısıyla yaşlı insanlarda digoxin veya alkol gibi suda çözünür ilaçların yüklenme dozu, düşük dağılım hacmine bağlı olarak

azaltılır. Yaşlı insanların akut alkol zehirlenmesi konusunda yüksek risk altında olmasının bir nedeni bu olabilir.

III.d. Plazmada Protein Bağlanması

Yaşlanmayla birlikte serum albümin konsantrasyonunda küçük değişiklikler olur ve naproksen, salisilat ve varfarin gibi yüksek oranda bağlı bazı ilaçların protein bağlanımlarında buna eşlik eden küçük etkiler ortaya çıkar. Genel olarak bu küçük bir etkidir ve klinik açıdan çok az önem taşır. Serum albüminde hastalığa bağlı olarak görülen daha büyük değişiklikler daha çok önem taşır. Akut stres, ameliyat, enfeksiyonlar ve diğer hiper katabolik koşullar serum albüminde hızlı düşüişlere neden olabilir ve bu nedenle etki alanına dağılabilen ilacın serbest fraksiyonları artarak yüksek oranda bağlı ilaçların protein bağlanımları azalabilir. Yaşlı hastalarda, α -asit glikoprotein konsantrasyonunda yaşa bağlı olarak ortaya çıkan artışlar, lignosain (lidosain) gibi bazı temel ilaçların bağlanımını artırabilir.

III.e. Hepatik Metabolizma

Pek çok ilaç metabolize edilerek elimine edilir ve bu metabolizma esasen karaciğerde meydana gelir. Metabolizma oranı karaciğere taşınan ilaç oranına, karaciğer kütlesine ve ilaç metabolize edici enzimlerin miktarına ve aktivitesine bağlıdır. Karaciğerde yaşa bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler ilaç metabolizma oranını değiştirebilir. Karaciğer kan akımı yaşlanmayla birlikte azalır. Bu durum, parenteral olarak verilen lignosain, verapamil, morfin labetalol gibi yüksek oranda atılan ilaçların metabolizma oranlarının düşmesine neden olur. Daha az oranda atılan diğer ilaçlarda ise meta-

bolizma oranı daha çok hepatik enzim aktivitesine bağlıdır. Eski çalışmalar hepatik P450 enzimlerinin aktivitelerinin ve içeriklerinin yaşlanmayla birlikte değişikliğe uğramadığını öne sürer (Schmucker vd. 1990). Yaşlılarda karaciğer hacminin gençlere göre yaklaşık %25 azaldığı belirtilir (Woodhouse & Wynne 1988).

Yaşlı hastalarda hepatik metabolizmanın azalmasına açıklama olarak bu getirilmiştir. Ama bu insanlar arasında farklı ilaçların metabolizma oranları üzerinde yaşın çeşitli etkilerini açıklamaz. Son çalışmalar yaşlanmayla birlikte sitokrom P450 alt familyalarının bazılarının aktivitelerinde özel değişiklikler olabileceğini belirtir (Kinirons & Crome, 1998). Örneğin CYP2D6'nın propranolol gibi bazı substratlarının klirensi yaşa bağımlı değilken, eritromisin ve nifedipinin eliminasyon oranları yaşlanmayla birlikte CYP3A4'ün aktivitesinde görülen düşüş nedeniyle azalır.

Diğer ilaçlar Faz II sentetik reaksiyonları tarafından, mikromozol olmayan enzimler tarafından katalize edilerek metabolize edilir. Bunu oluşturan süreçler asetilasyon, sülfasyon, glisin bağlanımı ve metilasyonudur. Faz II reaksiyonlarının yaşlanmadan çok daha az etkilendiği görülür. Dolayısıyla isoniazid, rifampisin (rifampin), parasetamol (asetaminofen), valproik asit, salisilat, indometasin, lorazepam, oxazepam ve temazepamın eliminasyonu yaşlanmadan dolayı değişmez (Durnas vd. 1990). Bununla birlikte başka çalışmalar lorazepam, parasetamol (asetaminofen), ketoprofen, naproksen, morfin, serbest valproik asit ve salisilatın metabolizmasında azalma olduğunu kanıtlamıştır (Durnas vd. 1990).

Yaşlanmanın pek çok ilacın hepatik klirensinde neden olduğu etkiler önemli olmakla birlikte, bunlar

öngörülebilir değildir ve yaşlı hastalarda biyotransformasyonu etkileyen pek çok faktörden biridir. Bi-reyler arasındaki varyasyon, etnik geçmiş, ilaç polimorfizmi, karaciğer hastalıkları, beslenme durumu, sigara kullanımı ve ilaç metabolizmasının indüklenmesine ya da inhibisyonuna neden olan diğer ilaçlar da buna etki eden diğer faktörlerdendir. Hepatik klirens yaklaşık %30 azaldığı için metabolize edilecek bir ilacın günlük başlangıç dozunun %30 ya da daha fazla (özellikle çok yaşlı ve güçsüz kimselerde) azaltılması gerekir. Sonrasında klinik yanıtlara bakılarak dikkatli bir şekilde doz ayarlanabilir.

III.f. Renal İlaç Eliminasyonu

İnsanların en az üçte birinde glomerüler ve tübüler renal fonksiyonlarda yaşlanmadan ötürü azalma olduğu iyi bilinir. Bunun sonucu olarak yaşlı insanların renal fonksiyonlarında çok fazla çeşitlilik görülür. Glomerüler filtrasyon değeri kreatinin klirensiyle belirlenebilir; ölçülen serum kreatinin konsantrasyonuna (Se_{Cr}) dayanarak klirens belirlenebilir. Bu tür formüllerden biri Cockcroft ve Gault (1976) formülüdür:

$$Cl_{Cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[150 - \text{age (yıl)}] \times \text{vücut ağırlığı (kg)}}{Se_{Cr} \text{ (}\mu\text{mol/l)}}$$

Bu formülden elde edilen değere erkeklerde %10 eklenir, kadınlarda değerden %10 çıkarılır. Tablo 13.2'de pek çok ilacın renal eliminasyonu üzerinde yaşlanmanın etkileri gösterilmiştir. Genel olarak doz öngörülen ya da ölçülen kreatinin klirensine göre ayarlanabilir. Yaşlı hastalarda bunun özellikle terapötik oranı düşük ve renal klirensi az olan ilaçlarda yapılması gerekir. Aminoglikositler, vankomisin, lityum, digoksin ve prokainamid bu tür ilaçlardandır. Sonraki doz ayarlamaları klinik yanıtlara veya terapötik izlemeye dayanarak yapılabilir.

Tablo 13.3 İlaç yanıtında yaşlanmanın etkileri

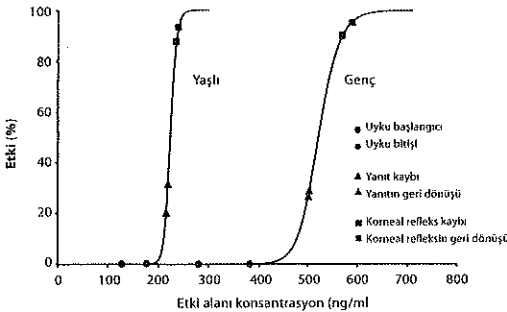
İlaç	Etki	Yaşlanmanın etkisi
Analjezikler		
Aspirin	Akut gastroduodenal mukozası hasarları	↔
Morfin	Akut analjezik etki	↑
Pentazosin	Analjezik etki	↑
Antikoagülanlar		
Heparin	Aktif parsiyel tromboplastin zamanı	↔
Varfarin	Protrombin zamanı	↑
Bronkodilatörler		
Salbutamol	Bronkodilasyon	↔
(albuterol)		
İpratropium	Bronkodilasyon	↔
Kardiyovasküler ilaçlar		
Adenosin	Dakika ventilasyonu ve kalp atım yanıtı	↔
Benazepril	Akut antihipertansif etki	↑
Diltiazem	Akut antihipertansif etki	↑
Enalapril	Akut antihipertansif etki	↑
İzoproterenol	Kronotropik etki	↓
Fenilefrin	Akut venokonstriksiyon; akut hipertansif etki	↔
Prazosin	Kronotropik etki	↓
Timolol	Kronotropik etki	↔
Verapamil	Akut antihipertansif etki	↑
Diüretikler		
Furosemid	Diüretik yanıt tepe büyüklüğü ve latansı	↓
Psikoaktif ilaçlar		
Alprazolam	Psikomotor fonksiyon	↑
Diazepam	Akut sedasyon	↑
Difenhidramin	Psikomotor fonksiyon	↔
Haloperidol	Akut sedasyon	↓
Midazolam	EEG aktivitesi, sedasyon	↑
Temazepam	Postüral idare, psikomotor etki, sedasyon	↑
Triazolam	Psikomotor etki	↑
Diğerleri		
Levodopa	Yan etkilere göre doz sınırlama	↑
Metilprednizolon	Akut adrenal supresyon	↑
Tolbutamid	Akut hipoglisemik etki	↓
Zolmitriptan	Sistolik BP'de yükselme	↑

↑ = yüksek, ↓ = düşük, ↔ = değişmez

Cusack BJ, Vestal RE (1986) Clinical pharmacology: Special considerations in elderly, in *Practice of Geriatric Medicine*, E Calkins, PJ Davis, AB Ford. Philadelphia, WB Saunders Co, pp. 115-136.

IV. FARMAKODİNAMİK

Yaşlılarda ilaç duyarlılığı (farmakodinamik) pek çok durumda değişir (Ford vd. 1998). Tablo 13.3'te buna ilişkin örnekler verilmiştir. Bu durum farklı reseptör sayılarından, reseptör sonrası değişikliklerden, membran kanal davranışındaki ya da homeostatik karşı regülasyondaki değişikliklerden ileri gelebilir. Örneğin yaşlanmayla birlikte β -adrenoseptör duyarlılığı yaşlanma sonucu azalır. Eski çalışmalar β -adrenoseptör duyarlılığının azaldığını öner sü-rerek izoprenalinin (izoproterenol) kronotropik etkisinin yaşlanmayla birlikte düştüğünü belirttiler (Vestal vd. 1979a). Reseptörlerin bağlanma afinitesinin düşük olmasıyla ve reseptör sonrası olaylardaki değişikliklerle ilgili olarak β -adrenerjik uyarımına verilen siklik AMP yanıtının az olmasına dair gözlemler bununla tutarlıydı (Ford vd. 1998). Oysa insanlarda izoprenalinin kronotropik etkisine ilişkin daha güncel çalışmalar yanıtın düşük olmasının β -adrenerjike verilen yanıtın düşük olmasına değil, sempatik ve parasempatik yanıtta görülen değişimlere bağlı olduğunu gösterir; bu yaşlanmadan ileri gelen karşı regülasyon değişimlerine bir örnektir (Ford vd. 1998).



Şekil 13.3 Midazolamın intravenöz infüzyonunu takiben genç ve yaşlı deneklerdeki konsantrasyon-yanıt eğrisi ve klinik son noktalar. Etki, etki kompartmanındaki konsantrasyonla ilgili EEG medyan sıklığıyla ölçülen maksimum etkinin yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Albrecht vd. (1999), the effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *J Clin Pharmacol Therapeutics* 1999, 65, 630-9)

Tablo 13.2 yaşlılarda renal eliminasyonu düşük olan ilaçlar

Antibiyotikler	Amikasin Gentamisin Streptomisin Tobramisin
Kardiyovasküler ilaçlar	Kaptopril Digoksin Enalapril Lisinopril N-Asetilprokainamid Prokainamid Kinapril
Diüretikler	Amilorit Furosemid Hidroklorotiazid Triamterene
Diğerleri	Amantadin Klorpropamid Simetidin Lityum Ranitidin Risperidon (9-hidroksirisperidon)

Cusack BJ, Vestal RE (1986) Clinical pharmacology; Special consideration in the elderly, in *Practice of Geriatric Medicine*, F Callins, PJ Davis, AB Ford, Philadelphia, WB Saunders Co, pp 115-134

Pek çok çalışma yaşlı kişilerin benzodiazepinin etkilerine karşı yüksek duyarlılık gösterdiğini öne sürmektedir (Tablo 13.3). Örneğin hızlı sedasyon sağlamak için yaygın olarak kullanılan midazolam sedasyonda tanımlanan son noktaya ulaşmak için daha düşük dozlar gerektirir ve bu durum farmakokinetikteki değişikliklere değil, EC50'deki %59'luk azalmaya dayandırılabilir (Albrecht vd. 1999) (Şekil 13.3). Bu yüksek duyarlılığın nedenleri bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar beyin benzodiazepin reseptör yoğunluğunda ya

Tablo 13.4 Yaşlılarda görülen önemli ilaç-hastalık etkileşimleri

Hastalık ya da bozukluk	İlaçlar	Advers reaksiyonlar
Kardiyak ileti düzensizlikleri	β -blokerler, diltiazem, verapamil, trisiklik antidepresanlar	Kalp durması
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	β -blokerler Opiooidler $\beta\beta$	Bronkokonstriksiyon Solunum sıkıntısı
Kronik renal yetersizlik	NSAID, radyokontrast ajanlar, aminoglikosidler	Akut renal yetmezlik
Konstipasyon	Antikolinergikler, opiooidler	Fekal impaksiyon
Konjestif kalp yetmezliği	β -blokerler, diltiazem, verapamil, disopramit, NSAID, troglitazon, rosiglitazon	Kalp yetmezliğinin kötüleşmesi
Demans	Opiooidler, antiepileptikler, levodopa, antiparkinsonizm ilaçları, psikotropik ilaçlar, antikolinergikler	Konfüzyon, deliryum
Diyabet	Kortikosteroidler, diüretikler	Hiperglisemi
Depresyon	Alkol, benzodiazepin, β -blokerler, merkezi etkili antihipertansifler, kortikosteroidler	Presipitasyon ya da depresyonun kötüleşmesi
Glokom	Antikolinergikler	Glokomun alevlenmesi
Hipertansiyon	NSAID	Kan basıncında artış
Hipokalamia	Digoxin	Kardiyak toksisite
Ortostatik hipotansiyon	Antihipertansifler, diüretikler, nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar, levodopa, dopamin agonistleri	Baş dönmesi, bayılma, senkop
Osteoporoz	Kortikosteroidler	Fraktür
Peptik ülser hastalığı	NSAID, antikoagülanlar	GI kanamada artış
Periferel vasküler hastalık	β -blokerler (seçici olmayan)	İntermitan klodikasyon
Prostatizm	Antikolinergikler, α -agonistler	İdrar retensiyonu
Dengesiz yürüyüş	Uzun etkili benzodiazepinler, trisiklik antidepresanlar, SSRI, antipsikotikler	Bayılma, yaranama

NSAID = steroidal antiinflamatuar ilaç. SSRI = selektif serotonin geri alınım inhibitörü.

Cusack BJ, 'Polypharmacy and clinical pharmacology', *Geriatrics Review Syllabus: A Core Curriculum in Geriatric Medicine*, 1. baskı, JC Beck. New York, American Geriatrics Society, 1989, pp. 127-136.

da afinitesinde ya da klorit kanal fonksiyonla ilgili etkilerinde yaşlanmaya bağlı farklılıklar olduğunu göstermemiştir (Ford vd. 1998). Yaşlı insanlarda karşılaşılan herhangi bir durumda benzodiazepin dozları azaltılabilir.

Homeostazın değişmesi advers ilaç etkilerine yol açabilir. A-adrenerjik blokaja neden olan ajanlar

(örn. trisiklikler ve fenotiazinler) ve antihipertansiflere bağlı ortostatik hipotansiyon buna bir örnektir. Diüretikler hiponatremi ve hipokalamiyeye yol açabilirler. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve steroidal olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAID) hiperkalamiyeye neden olabilirler.

V. İLAÇ-HASTALIK ETKİLEŞİMLERİ

Genelde çoklu hastalık ve polifarmasi birlikte ortaya çıktığı için olası ilaç-hastalık etkileşimleri yaşlı hastalarda ilaç tedavisinin önemli bir yönüdür. Hepatik ve renal hastalıklar ilaç klirensini ilaç dozunu da değiştirecek şekilde değiştirebilir. Başka hastalıklar Tablo 13.4'te gösterildiği gibi önemli yan etkiler açısından hastayı riske atabilir. Reçete hazırlayıcısı yeni bir ilaç vermeden önce ilaç-hastalık etkileşimini gözden geçirmelidir.

VI. YAŞLI HASTALARDA ÖNEMLİ

BOZUKLUKLARIN TEDAVİSİ

Yaşlı hastalarda görülen bazı bozukluklar, sıklıkları, klinik etkileri ve tedaviye yanıt vermemeleri nedeniyle önemlidirler. Bu durumlara uygun ilaç tedavisi sonuçları önemli ölçüde geliştirirken, bu ilaçların uygun olmayan kullanımı yararı azaltır ya da advers

ilaç reaksiyonları doğurur. Şimdi anlatacağımız konu yaşlı hastaları tedavi etme konusunda önemli noktaları vurgulamaya yöneliktir. Tek tek ilaçlar üzerine daha detaylı tartışmalar özel bölümlerde verilir.

VI.a. Hipertansiyon

Hipertansiyon, sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı > 90 mmHg (JNC VI, 1997) şeklinde ifade edilebilir. İzole sistolik hipertansiyon (KB ≥ 160 mmHg ve diyastolik kan basıncı < 90 mmHg) yaşlılarda çok yaygın olarak görülür. Hipertansiyona bağlı komplikasyon riski ve tedavinin yararı yaşla birlikte artar. Komplike olmayan hipertansiyon tedavisinin yararının azaldığı üst yaş sınırı tam tanımlanmamış olmakla birlikte 80 yaşın üzerinde olabilir. Tedavi üç okumanın ortalamasına dayanmalıdır ve hastanın en az beş dakika dinlenmesi sağlanmalıdır ve 'beyaz önlük hipertansiyonu' veya yalancı hipertansiyonun söz konusu olmadığı garantilenmelidir. Tuzun azaltılması, yeterli

Tablo 13.5 Oral hipoglisemik ajanlar

Sınıf	HbA1c azalması (%)	Adı	Doz aralığı (mg/gün)	Yorum
Sülfonilürealar	1-2.0	klorpropramid	100-750	Yaşlılarda kaçınılır
		kolbutamid	250-3000	
		glibenklamid (gliburid)	2.5-20	Yüksek hipoglisemi riski
		glipizid	2.5-30	
Biguanidler	1-2.0	metformin	500-1700	
Tiazolidinedionlar	0.5-1.0	rosiglitazon	2-8	Hepatoksisite izlenmelidir CHF (konjestif kalp yetersizliği) kötüleştirilebilir
		pioglitazon	15-45	
α -glükosidaz inhibitör	0.5-1.0	akarboz	75-300	Yemeklerde alınır Şişkinlik, abdominal ağrı
		miglitol	150-300	
Sülfonilürea olmayan insülin salgılatıcı	0.5-1.0	repaglinid	1-16	Postprandiyal (yemek sonrası) hiperglisemiyi azaltmak için yemeklerden önce alınır

potasyum, kalsiyum ve magnezyum alınması, kilo verilmesi ve egzersiz yapılmasını gerektiren yaşam şeklinin düzeltilmesi ile yapılan farmakolojik olmayan tedavi yaşlı insanlarda dikkate alınmalıdır. Bu müdahalelerin bazıları yaşlı hastalarda kan basıncının düşürülmesi konusunda etkilidir (Whelton vd. 1998). Farmakolojik tedavi kardiyovasküler morbidite, kardiyovasküler mortalite ve tüm mortaliteyi düşürür (Insua vd. 1994).

İlk olarak **tiyazid diüretikler** kullanılabilir. Bu ilaçlar düşük dozlarda (örn. günde 12.5-25 mg hidroklorotiazid) güvenlidirler ve kardiyovasküler sonuçların geliştirilmesinde etkilidirler. Glükoz, lipit ve potasyum konsantrasyonları gibi diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörleri üzerindeki etkileri genelde hafiftir. Hiponatremi ya da hipokaleminin tespit edilmesi için elektrolit izleme uygulanmalıdır.

β -blokerler yaşlı hastalarda komplike olmayan hipertansiyonun ilk tedavisi olarak düşünülebilirler ama diüretiklere kıyasla daha az etkiye sahiptirler (Messeri vd. 1998). Kontrendikasyon söz konusu olmadığı sürece, miyokart infarksiyonun ardından ve kalp yetmezliği olan hipertansiyon hastalarında kullanılmaları tavsiye edilir.

Felodipin, nitrendipin gibi uzun etkili dihidropiridin **kalsiyum kanal blokerleri** ve uzun etkili nifedipin, diastolik ya da izole sistolik hipertansiyonu bulunan yaşlı hipertansiflerde multi infarkt demans da dahil kardiyovasküler sonuçları iyileştirir (Gong vd. 1996; Hansson vd. 1998; Syst-Eur Investigators 1997, 1998, 1999). Nitrendipin diyabetli hastalar da dahil olmak üzere sistolik hipertansiyonu bulanan hastalarda kardiyovasküler sonuçları düşürme konusunda yararlı bulunmaktadır. Yaşlı hastalarda hipertansiyon tedavisi için tavsiye edilen diğer ilaç-

lar ACE inhibitörlerini ve anjiyotensin II inhibitörlerini kapsar.

Kan basıncını normal düzeylere düşürme amacıyla uygulanan ve hastanın tedaviyi tolere etmesini sağlayan tedavi anlamıdır. Fakat ortostaz işaretleri ve semptomlarının gelişimi kontrol edilmelidir.

VI.b. Diabet Mellitus

Yaşlı hastalarda ağırlıklı olarak Tip 2 diabet mellitus (DM) görülür. Tip 1 diabet mellitusta görülen retinopati, nefropati ve nöropati risklerini taşımakla birlikte, koroner arter hastalığı, inme ve periferel vasküler hastalık gibi makrovasküler komplikasyonlara ilişkin daha büyük bir risk taşır. Bu tür hastaların çoğunda, yüksek kardiyovasküler hastalık riskiyle birlikte obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi görülür. Tip 2 diabette görülen hiperglisemiye insülin direnci ve yetersiz insülin sekresyonu neden olur.

Yaşlılarda DM tedavisinin amaçları hiperglisemi ile ilgili semptomları azaltmak ve uzun dönemde karışılabilir komplikasyonları engellemektir. Tip 2 DM tedavisi prognoz geliştirebilir. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) deneylerinde sülfonilür, insülin ve metformin, mikrovasküler komplikasyonların diabete bağlı son noktalarında düşüşle (UKPDS 33 ve 34 1998a, b) ve nöropati gelişimiyle ((Tanaka vd. 1998) ilişkilendirilmişlerdir. Tedavi yaklaşımları ve tedavinin amaçları hastayla konuşulmalıdır. İdeal olarak hedef, HbA1c'nin %8'in altına düşürülmesi olmalıdır (UKPDS deneyindeki yoğun tedavi kolunun HbA1c oranı %7 idi). Bu amaç tek tek hastalarda tedaviye bağlı yan etkilere, hipoglisemi risklerine, hastalığın şiddetine, komordibite ve ortalama ömre göre değiştirilebilirdi. Yaşam süresi 5-10 yıldan kısa olan hastalarda mikrovasküler komplikasyonları önlemek için kan

şekerinin dikkatle kontrol edilmesi daha az zorunluluk taşır. Sonuçta UKPDS deneyindeki hastaların ortalama 55 yaşında olduklarını unutmamak gerekir. Verinin daha yaşlı hastalara uygulanıp uygulanamayacağı bilinmez.

Yaşam tarzında yapılan değişiklikler kan şekeri kontrolünde etkili olan önemli bir öğedir. Diyet, kilo verme ve düzenli aerobik egzersizleri insülin direncini azaltır. Kan şekeri kontrolündeki yaşam tarzı yaklaşımları yaşlı ve zayıf diabetiklerde de şiddetle teşvik edilmelidir. Ayrıca sınırlı egzersiz yapabilen veya dengeli bir diyet sağlamak için sınırlı mali kaynaklara sahip zayıf kişilerde bu yaklaşımların sınırlarını anlamak konusunda sağduyu gerektirir. Eğer diyet ve egzersiz deneyi yeterli kan şekeri kontrolü sağlamazsa, o zaman oral ajanların düşünülmesi gerekir. Tablo 13.5'te gösterildiği üzere artan sayıda oral hipoglisemik ajan dizisi kullanılabilir durumdadır.

Sülfonilüreas, pankreatik β hücrelerinden insülin salımını artırarak, serum glukagon düzeylerini düşürerek ve hedef dokularda insülinin etkisini güçlendirerek etki yapar. Bunlar, özellikle obez olmayan hastalarda oral tedavinin temel dayanaklarıdır. Yaşlı kişilerde, glibenklamid (gliburit) veya glipizid gibi daha etkili ajanlar tercih edilir. Klorpropramit yüksek hipoglisemi riski taşıdığı için kullanılmalıdır: yanlanma ömrü uzundur ve bu nedenle hipoglisemi çok uzun sürer. Bu ilaçların doz-yanıt eğrisi oldukça düzdür ve bu nedenle dozu yarı maksimal dozun üstüne yükseltmek genelde çok az şey kazandırır. Yaşlı hastalar kan şekerinin azaltılmasına karşıdüzenleyici yanıt geliştirebilirler ve hipoglisemi riski altındadırlar. Hipoglisemiye zemin hazırlayan diğer faktörler renal bozukluk, karaciğer hastalığı, alkol ve yetersiz beslenme.

Metformin (kullanılabilir tek biguanid) olasılıkla periferai glikozu yükselterek ve hepatik glikoneogenezi düşürerek hem açık hem de postprandiyal kan şekeri üzerinde etkilidir. Metformin hipoglisemiye ya da kilo almaya neden olmaz ve özellikle obez hastalarda kullanılır (UKPDS 34 1998b). Tek başına ya da diğer ajanlarla birlikte kullanılabilir. Metformin, yaygın GI yan etkilerden kaçınmak için, başlangıçta düşük dozlarla ve yemeklerle birlikte alınmalıdır. Laktik asidoz nadir görülen ama önemli bir advers etkidir. Kreatinin klirensi < 50 ml/dk olan kişilerde kullanılmamalıdır ve eğer kreatinin klirensi 50-80 ml/dk ise doz önemli ölçüde düşürülmelidir. Yaşlı hastalar söz konusu olduğunda metformin sadece renal fonksiyonu korunmuş olanlarda, büyük dikkatle kullanılmalıdır (tahmini kreatinin klirensi > 50 ml/dk). Laktik asidoza yol açan risk faktörleri şunlardır: renal yetersizlik, hepatik işlevsizlik, alkol bağımlılığı, NYHA 3 veya 4 sınıfı kalp yetmezliği, ciddi akciğer hastalığı ve laktik asidoz geçmişi.

Tiazolidinedionlar —örn troglitazon, rosiglitazon ya da pioglitazon- hepatik glukoz çıkmasını azaltırken, iskelet kasındaki insülin bağımlı glukoz kullanımını artırır. Bunlar sülfonilürea ya da insülin ile birlikte kullanılabilirler. Hipoglisemiye yol açmazlar. Yemeklerle birlikte alınmaları tavsiye edilir. Troglitazon hepatik metabolizma tarafından elimine edilir ve yaşlılarda ilacın farmakokinetiğinin değiştiği görülmemiştir. Troglitazon ile ilgili en önemli kaygı nadir görülen ama ABD'de yasaklanmasına neden olan ciddi hepatotoksisiteye neden olmasıdır. Tiazolidinedionlar, glisemik kontrol sağlamak için sülfonilürealar veya metformin veya insülin ile birlikte ya da bazı durumlarda diğer ajanlara yanıt verilmediğinde tek tedavi olarak kullanılabilir. Bu esnada karaciğer fonksiyonunun (serum transaminaz) çok dikkatli izlenmesi gerekir.

Akarboz ve miglitol, ince bağırsak mikrovillulardaki karbon sindiriminin α -glükosidaz inhibitörleridir ve bu yolla postprandiyal hiperglisemiyi azaltırlar. Bunlar genellikle diğer ajanlara ek olarak olası glisemik kontrolü sağlamak için reçetelenirler. Yüksek karbonhidrat içerikli yiyeceklerden önce alınırsa en güçlü etkilerini gösterirler. Şeker malabsorpsiyonuna bağlı olarak mide gazına, diyareye ve abdominal ağrıya neden olabilirler. Semptomlar dozun çok yavaş titrasyonu sayesinde azaltılabilir. Postprandiyal hiperglisemiyi azaltan bir diğer ilaç, hızlı emilime ve kısa süreli etkiye sahip olan pankreatik β hücreleri insülin salgılatıcısı olan **repaglinid**dir. Bugüne kadar yaşlı hastalarda etkisinin değişiklik gösterdiğine ya da advers etki riski taşıdığına dair bir kanıt rastlanmamıştır.

İnsülin, kan şekerleri oral ajanlarla yeterince kontrol edilemeyen kişilerde glisemik kontrol sağlamak için ek olarak reçetelenebilir (Saudek vd. 1999). Yaşlanmayla birlikte insülin klirensi düşmesine rağmen, çeşitli obezite derecelerine ve insülin direncine sahip yaşlı diabetik hastalarda doz ayarlamasında bunun pek bir önemi yoktur. Amaç, en az hipoglisemi riskiyle hedef HbA1c düzeylerine ulaşmaktır. Bunun için farklı yöntemler kullanılır. Bazı uzmanlar oral ajanlara ek olarak başlangıç akşam dozlarını savunurlar (Saudek vd. 1999). Eğer öğlen, öğleden sonra ve akşama ait kan şekerleri çok yüksekse, iyi motive edilmiş ve güvenilir yaşlı hastalara günde iki kez insülin verilebilir. Obez hastaların insülin gereksinimleri çok yüksek olabilir ve reçetelerine metformin ya da bazı durumlarda tiazolidinedionlar eklenebilir. Metformin ve insülin birlikte kullanıldığında, tek başına insüline göre HbA1c oranını daha etkili bir şekilde düşürürken daha az kilo almına ve daha seyrek hipoglisemik olaylara yol açtığına dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (Yki-Jarvinin vd. 1999). Açıkça söylemek gerekirse insülin verimi yaşlı hastanın ihtiyaçlarına, yeterliliklerine ve hipoglisemiden

kaçınırken dikkatli bir glisemik kontrolü sürdürme konusundaki motivasyonuna göre ayarlanmalıdır.

UKPDS ve başka kaynaklardan elde edilen kanıtlar tip 2 diabetlerde sıkı bir kan basıncı kontrolü sağlama amacını destekler (Hansson vd. 1998; UKPDS 38, 1998c). 80 yaşına kadar olan hastaları kapsayan HOT (Hipertansiyon Optimal Tedavi) çalışmasında, diastolik kan basıncı <80 mmHg olarak amaçlanan grupta, <90 mmHg olarak hedeflenen gruba göre başlıca kardiyovasküler olaylarda %51 oranında azalma görüldü. UKPDS 38 raporunda, sıkı bir kan basıncı kontrolü (144/82) uygulanan hastalarda, daha gevşek kontrol edilen (KB 154/87) gruba göre diabete bağlı ölümlerde, komplikasyonlarda ve retinopati oranlarında klinik açıdan anlamlı bir azalma görülür. Bu deneylerde farklı ajanlar kullanıldı ve ilaç seçiminden ziyade kan basıncındaki azalma elde edilen yararları açıklar nitelikteydi. Buna göre diabetli yaşlı hastalarda etkin bir kan basıncı düşürme yoluna gidilmeliydi. Aynı şekilde, özellikle koroner arter hastalığı (CAD) olan yaşlı insanlarda hiperlipidemi kontrolü de önemlidir.

VI.c. Koroner Arter Hastalığı

50 yaşındaki insanlarla karşılaştırıldığında 85-94 yaş arasındaki erkeklerde CAD olayları dört kat, kadınlarda ise on kat artış gösterir. Sonuçta özellikle yaşlı kadınlarda ortaya çıkış derecesi yaşla birlikte artar. Dahası yaşla birlikte CAD nedeniyle ölme riski de artar. Yaşlı ve genç yetişkinlerde kararlı anjina, kararsız anjina ve miyokard infarktüsü tedavileri aynıdır. Başlıca sorular, risk/yarar oranının ve kullanım şeklinin yaşla ilgili olup olmadığıdır.

VI.d. Kararlı Anjina

Anjina pectoris, oksijen kaynakları egzersiz ya da coşku sırasında ortaya çıkan oksijen ihtiyacını kar-

şilamak konusunda yetersiz kaldığında ortaya çıkar. Tedavi doku perfüzyonunun geliştirilmesini ya da oksijen talebini azaltmayı amaçlar. **Nitratlar** tedavide kullanılan başlıca ilaçlardır. Arterlerde ve venlerde vazodilasyona yol açarak ve bu yolla hem artyükü hem de önyükü azaltarak etki gösterirler. Bu nitratların nitrik okside dönüşmesinde, düşük sülfidril gruplarına gereksinim duyulan bir ilk aşama gerektirir. Sürekli ilaç verilmesi, sülfidril tüketimine bağlı olduğu düşünülen, toleransa yol açabilir. Preparatlar dil altı nitrogliserin, oral preparatlar (isosorbid mono- ve dinitrat), transdermal nitrogliserin ve intravenöz nitrogliserinden oluşur. Bu ajanlar yaşlı hastalarda etkilidir. Advers etkileri vazodilasyona bağlı hipotansiyon ve baş ağrısıdır.

Yaşlı hastalar tedaviden önce ve tedavi sırasında ortostatik hipotansiyon açısından değerlendirilmelidirler. Yaşlanmayla birlikte nitrat kinetiğinin (emilim de dahil) değişip değişmediği bilinmemektedir. İnsan eli ven dilasyonu ve sistemik kardiyovasküler fizyoloji üzerinde nitratların etkileri yaşlanmadan dolayı değişmez (Eichler vd. 1987; Marchionni vd. 1988). Yaşlı insanların nitrat toleransına karşı daha hassas olup olmadıkları bilinmemektedir; kronik kullanımda bu gelişimi önlemek için günde en az 12 saat ilaca ara verilmesi tavsiye edilir.

β -adrenoseptör antagonistleri kalp atım hızında, miyokardiyal kasılmada ve kan basıncında azalmaya yol açar ve böylelikle miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltır. Obstrüktif hava yolu ve periferel vasküler hastalık gibi çok yaygın eşhastalanım etkileşimleri yüzünden metoprolol, atenolol ve bisoprolol gibi kardiyoselektif β 1 ajanları yaşlı insanlarda anjina tedavisi için en iyi ajanlardır. Küçük çalışmalar, yaşlı deneklerde metoprololün plazma düzeylerinin değişmediğini ama aktif bir metabolitin konsantrasyonlarının yükseldiğini öne sürerler (Quarterman

vd. 1981). Atenololün sistemik klirensi yaşa bağlı olmamasına rağmen renal fonksiyonları yetersiz olan yaşlı hastalarda doz gereksinimlerini azaltabilir (Rubin vd. 1982). **B-blokerlerin** farmakodinamiği yaşlanmayla birlikte değişikliğe uğrayabilir; propranololün kalp atım hızı üzerindeki olumsuz kronotropik etkisinin yaş ilerledikçe azaldığını gösteren bir örnekte bu kanıtlanır (Vestal vd. 1979). Uygulamada yaşlı insanlarda düşük dozlarla başlayıp (örn. günde iki kez 25 mg metoprolol veya günde 25 mg atenolol) sonrasında yanıtı göre dozu yükselterek dikkatli olmak gerekir. Bu yaş grubunda görülen önemli advers etkiler şunlardır: semptomatik bradikardi, kalp durması, havayolları hastalıklarının kötüleşmesi ve konjestif kalp yetmezliğinin kötüye gitmesi.

Kalsiyum kanal blokerleri de artyükü azaltması, negatif inotropizm ve koroner vazodilasyona bağlı olarak oksijen ihtiyacı ve tedariki üzerindeki faydalı etkileri nedeniyle anjina tedavisinde kullanılırlar. Anjina için kullanılan kalsiyum blokerleri verapamil, diltiazem, uzun etkili nifedipin, felodipin ve amiodipindir. Bu ilaçların bazılarının klirensleri yaşlı kişilerde genç yetişkinlere göre daha düşüktür ve başlangıçta dozun azaltılması gerekir (Kelly & O'Malley 1993). İletinin gecikmesine olan yüksek yakınlık, verapamilin ve diltiazemin dozlarının dikkatlice ayarlanmasını gerektirir.

Aspirin arterotrombotik hastalıkta yararlıdır çünkü düşük dozlarda verildiğinde platelet agregasyonunda bulunan tromboksan A2 fosmasyonunu azaltarak plateletlerdeki siklooksijenazı inhibe eder. Ortalama 64 yaşında ve kronik anjina hastası erkeklerde, düşük dozdaki aspirin miyokardiyal infarksiyon riskini ortalama 5 yılda %13'ten 4'e kadar düşürür (Ridker vd. 1991). Bu nedenle kronik anjinası olan yaşlı insanlarda aspirinin (80-325 mg/gün) kullanılması tavsiye edilir. Bununla birlikte yaşlı alt grupları

kapsayan bazı çalışmalar da 100 hastadan yaklaşık 20-50 tanesinde doza bağlı önemli kanama riski olmasının yaşandığını belirtirler (Silagy vd. 1993; SPAF III 1998).

VI.e. Kararsız Anjina

Kararsız anjina ve Q dalgası olmayan miyokardial infarksiyonu da içeren akut koroner sendromların tedavisinde aspirin, heparin ve antiiskemik ilaçlar kullanılırlar ve tedavi yaşlı insanlarda da diğer yaş gruplarıyla aynıdır. Kararsız anjinada koroner dolaşımda platelet tromboksan üretimini aktivasyonu kanıtlanmıştır. Miyokardiyal infarksiyon veya ölüm riski, günlük 160-325 mglık dozlarda müddetsiz alınan erken **aspirin** tedavisiyle yaklaşık %50 oranında azaltılmaktadır. Ayrıca **heparin** de yararlıdır ve aspirine ek olarak kullanıldığında heparin tedavisi süresince başlıca komplikasyon riskleri, tek başına aspirine göre %50 azalır (Cohen vd. 1994). 46-70 saniye arası APTT (Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı) korumak amacıyla heparin intravenöz bolus ve infüzyon şeklinde verilebilir. Çok iyi bilinen yararlarına rağmen, yaşlı hastalar genelde aspirin ve heparin tedavisi almazlar (Krumholz vd. 1998c). Son zamanlarda moleküler ağırlığı düşük enoksaparin ve dalteparin gibi heparinlerin parçalanmamış heparinler kadar ya da onlardan daha iyi olduğu kanıtlanmıştır ve bunlar daha pahalı olmakla birlikte kullanımları daha kolaydır. Bu gelişmeler yaşlı hastalarda heparin kullanımını daha yaygın hale getirebilir. Trofiban, absiksimab ve eptifibatid gibi **glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri** aspirin ve heparinle birlikte kullanıldığında -65 yaş üzeri hastalarda dahil olmak üzere- aşama aşama yarar getirebilir. Yaşlı insanlarda nasıl bir rol oynadıkları henüz tam olarak tanımlanamamıştır.

Nitratlar göğüs ağrısının semptomik açıdan rahatlatılmasında gereklidir; miyokardiyal infarksiyon

(MI) veya ölüm gibi ciddi sonuçlar geliştirdiklerine dair kanıt yoktur. Nitratlarda başlangıçta dilatü uygulama ya da sprey şeklinde verilmeli, ardından eğer ağrı rahatlırsa oral ya da transdermal yol kullanılmalıdır. Ağrının rahatlamaması halinde intravenöz yoldan verilmesi zorunludur. Metoprolol gibi **β -blokerler** ortaya çıkabilecek MI riskini azaltabilirler (Yusuf vd. 1988). Diltiazem, verapamil ya da uzun etkili dihidropridinler gibi **kalsiyum kanal bloke ediciler**, nitratların ve β -blokerlerin yetersiz kaldığı durumlarda semptom kontrolü için eklenebilir; bunlar olumsuz sonuçlar yaratmazlar. Aslında sadece bazıları sol ventriküler disfonksiyon ya da akut koroner sendromda görülen konjestif kalp yetmezliği sonuçlarını kötüleştirirler.

VI.f. Miyokardiyal İnfarksiyon

MI sorunu olan yaşlı hastaların hayatta kalma oranları son 20 yılda çok artmakla birlikte, halen genç yetişkinlere göre çok daha fazladır. Bunun sonucunda tedavilerin sonuç doğurma olasılığı yaşlı hastalarda kesinlikle daha büyüktür. Sonuçlar üzerinde belirgin bir etki potansiyeli bulunmasına rağmen, etkili tedaviler iyi incelenmemiştir ve yaşlı hastalarda yetersiz kullanılır. Önemli tedaviler antiplatelet ajanları, β -blokerleri, trombolitik tedaviyi ve ACE inhibitörlerini içerir. Klopidoğrel gibi alternatif antiplatelet ajanların kullanılabilirdiği durumlarda azerjik olmadığı sürece tüm hastalara **aspirin** verilmelidir. Akut ve sürekli aspirin kullanımı yaşlı hastalarda advers etkileri %20'nin üzerinde azaltabilir. **β -blokerler**, ağrıyı, çeper sitresini ve infarksiyon boyutunu azaltabilecek antiaritmik, antiiskemik ve antihipertansif özellikler taşırlar (Hennekens vd. 1996). Atenolol gibi β -blokerlerin erken ve kısa dönem kullanımı 65 ve 74 yaş arası grubun %23'lük önemli bir bölümünde miyokardiyal infarksiyon mortalitesini %15'e kadar düşürür (ISIS-1 1986). 33 aylık bir dönemi kapsayan uzun dönem kullanımda

da mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı görülür. Buna rağmen β -blokerler yaşlılarda az kullanılır; büyük bir çalışma miyokardiyal infarksiyon sonrasında hastaların sadece %50'sinin beta-blokerler kullandıklarını göstermiştir. Bu hastalarda 1 yılda tedavi almayanlara göre %14 daha az mortalite görülmüştür (Krumholz vd. 1998b). Miyokardiyal infarksiyonun ardından β -blokerleri kullanmak için her türlü çaba harcanmalıdır. Kalp yetmezliği, akciğer ödemi, astım, hipotansiyon ve ilk dereceden daha büyük kalp durması kontrendikasyonlar arasındadır.

MI hastalarıyla ilgili yapılan geniş bir değerlendirmede, **trombolitik ajanlar** 0-6 saat içinde tedavi uygulanan kişilerde 35 günde mortalitenin 1000'de 30 oranında ve 7-12 saat içinde ise 1000'de 20 oranında azalmasıyla ilişkilendirilir (FTT İşbirliği Grubu 1994). 65-74 yaş arası hastalarda mortalite azalması 1000'de 27 iken 75 yaş üzerindekielerde 1000'de 10 oranındadır. Düşük kan kaybı ve inme riski yaşlı hastalarda artar ve bu yaş grubunda fibrinolitik tedavinin çekiciliğini azaltır. Fibrinolitik tedavi kullanımı yaşlı hastalarda, geç tanıya ya da kanamayla ilgili kaygulara bağlı kontrendikasyonlara yol açtığında (Secondary Prevention Study Group 1996) bile düşüktür. Trombolitikler 75 yaş üzeri hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Trombolitikler haricinde kullanılan **heparinin** miyokardiyal infarksiyonun ardından faydalı olduğu düşünülmüş ama yaşlı hastalarda faydalı olmayabilir (Krumholz vd. 1998a). **ACE inhibitörleri** kan basıncını, ventriküler çeper stresini düşürür ve sol ventriküler remodalizasyonunu iyileştirir. Geniş çalışmalar göstermiştir ki 42 gün boyunca 24 saatte bir alınan kaptopril ve lisinopril gibi ACE inhibitörleri, mutlak mortaliteyi tedavi gören hastalarda 1000'de 4-5'e düşürür (Henkens vd. 1996). Anterior MI ile asemptomatik ya da sempptomatik sol ventriküler fonksiyon bozukluğu (EF < %45) olan kişilerde mutlak yarar çok daha büyük-

tür. Bu çalışmalarda yaşlı denekler kullanılmıştır. Trandolapril tedavisi, miyokardiyal infarksiyon sonrası LV fonksiyonu azalan hastaların yaşam süresini yükseltmiştir ve bunlara 65 yaşın üzerindekieler de dahildir (Torp-Pedersen vd. 1999). %50 mortaliteye ulaşma süresi 15.3 aya kadar uzadı (%27). Bu veriyeye dayanarak, miyokardiyal infarksiyonu olan hastalar 6 hafta boyunca ACE inhibitörleri ile tedavi edilmelidirler ve eğer sol ventriküler fonksiyon bozukluğu belirtisi varsa tedavi en az 3 yıl devam etmelidir.

VI.g. Kronik Konjestif Kalp Yetmezliği [KKY]

Yaşlanmayla birlikte KKY'nin yaygınlığı artar ve prognoz kötüye gider. Bazı çalışmalar yaşın total mortalite de dahil olmak üzere takip eden tüm olayları ve KKY ile ilgili mortaliteyi ya da hastaneye yatmayı belirgin şekilde etkilediğini kanıtlamıştır (Bourassa vd. 1993). Bazı çalışmalar KKY'de yaşlanmayla birlikte fizyolojik değişiklikler olduğunu öne sürerler. Bunlara göre sistemik vasküler dirençte ve dolaşan noreadrenalin (norepinefrin) konsantrasyonlarında artış ve renal fonksiyon da ise düşüş olur (Cody vd. 1989).

KKY'de yararı bilinen ilaçlar yaşlı ve genç yetişkin hastalarda aynıdır. **Diüretikler** sodyum retansiyonu ve ödemi azaltmak ya da elimine etmek konusunda önemlidirler. Ventriküler diastolik basıncı azaltabilirler ve böylece diastolik ventriküler çeper baskısını azaltır ve subendokardiyal perfüzyonu artırır. Ödem kontrol altına alındıktan sonra, aşırı nörohormonal aktivasyondan kaçınmak için diüretik kullanımının minimuma indirilmesi gerekir. İyi motive edilmiş ve işbirliği yapan hastalar diüretik dozunu vücut ağırlığının tutarlılığını korumak üzere ayarlayabilirler. Frusemid (furosemid) gibi lup diüretikleri çok sık olarak kullanılırlar. Renal tübüldeki etki alanına frusemid sunumu azaldığı için yaşlı insanların frusemidde yanıtı daha azdır (Kerremans

vd. 1983). İlginçtir ama bunun klinik açıdan önemi yoktur; çünkü frusemid dozu yanıtı göre ayarlanır. Yaşlı hastalarda hacim depleksiyonundan, hipokalemiden ve ortostatik hipotansiyondan kaçınmaya özellikle dikkat edilmesi gerekir. Frusemid, bumetanid ve etakrinik asit gibi lüp diüretiklerinin başlangıç dozları düşük olmalıdır ve hacim durumu ve elektrolit düzeyleri dikkatli değerlendirilerek tedavi izlenmelidir. **Tiazid diüretikleri** renal foksyonu bozulmamış, daha hafif KKY hastalarının tedavisinde kullanılabilir. Yaş ilerledikçe hidroklorotiazidin klirensi azalır. Yaşlı hastalarda hipokalemi riski yüksektir ve genelde hiponatremi ortaya çıkar (Sundream & Maulikar 1983).

Digoksin kardiyosit sarlokemmasında Na^+/K^+ -ATPase inhibe ederek kontraktileti artırır ve böylece Na^+-Ca^{2+} transfercisi için hazır intrasellüler Na^+ ve intrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonunu yükseltir. Yüksek intrasellüler Ca^{2+} , sarkoplazmik retikulum tarafından daha fazla Ca^{2+} depolanmasını ve salınmasını sağlar ve aktin miyozin aktivasyonunu geliştirir. Digoksin ayrıca sempatik aktivasyonu düşürür ve parasempatik kolinerjik uyarımı çoğaltır. Digoksinin ileti dokusu üzerindeki direkt etkilerine ek olarak bu iletinin bozulmasına neden olur (negatif dromotropik etki). Ejeksiyon fraksiyonu 0.45 ya da daha düşük olan sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Digoksin yararlıdır (DIG Study 1997). Diüretiklere ve ACE inhibitörlerine ek olarak digoksin kullanan hastalar (ortalama 63 ± 11 yaş), kalp yetmezliği nedeniyle plasebo kullananlara (ortalama 63 ± 11 yaş) göre daha az hastaneye yatmışlardır. Ventriküler fonksiyonu çok kötü durumda olan hastalarda digoksin daha yararlıdır (EF < 0.25). Bununla birlikte digoksin DIG deneyindeki mortaliteyi değişikliğe uğratmaz. Hedef plazma düzeyi 1.0 nmol/l (0.75 ng/ml) civarında olmalıdır, bu DIG deneyindeki ortalama seviyedir. Digoksin

klirensi yaşın ilerlemesiyle azaldığı için yaşlı insanlarda digoksin idame dozu ihtiyacı azalır. (Cusack vd. 1979). Digoksinin bir diğer endikasyonu, özellikle kalp yetmezliği durumunda atrial fibrilasyonda ventriküler hızın kontrolünü sağlamasıdır. Atrial fibrilasyonda istirahat ventriküler hız kontrolü için gerek duyulan plazma düzeyi yaşlı insanlarda değişikliğe uğramaz (Chamberlain vd. 1970). Anoraksi, bulantı, kusma, görme bozukluğu ve aritmi ve ileti bozukluğuyla karakterize olmuş kardiyak toksite gibi advers etkilerin görülme riski yaşlı insanlarda daha yüksektir.

ACEI inhibitörleri, vazokonstriktör, anjiyotensin II üretimini bloke ederek ve dolaşımdaki ve kalpteki bradikinin bozukluğunu inhibe ederek periferel direnci azaltır ve KKY hastalarında kardiyak sonuçları geliştirir. Dolaşımdaki dönüştürücü enzimlerin ACE inhibisyonuna duyarlılığı yaşın ilerlemesiyle bozulmaya uğramaz. (Lees & Reid 1987). Fosinopril ve trandolapril hariç, bu ilaçların çoğu böbrekler tarafından temizlendiği için, yaşlı hastalarda doz ihtiyacı azalan renal fonksiyona göre azaltılabilir. Bu ilaçlar konjestif kalp yetersizliği tedavisinde önemlidirler. Semptomları iyileştirirler, hastaneye yatma ve mortalite oranlarını düşürürler (Cusack vd. 1998). Bu çalışmalar 65 yaş üzerindeki hastalarla yapılmıştır. Kanıtlanmış yararlarına karşın ACE inhibitörleri genelde yaşlı KKY hastalarında az kullanılır ve dozajlar çoğunlukla yetersizdir (Gattis vd. 1998). Hastanede yatan KKY hastalarında, yaşlı hastalarda ACEI kullanımı azaltıldı (CQINI 1996). Yaşlı hastalar ve özellikle de çok yaşlı olanlar hacim depleksiyonu ve hiponatremi sonrasında çok dikkatli ayarlanmış dozlarla (örn günde 6.25 mg kaptopril) başlanmalıdır. Başarılı çalışmalarda kullanılan dozlara (günde 150 mg captopril veya 20 mg enalapril) denk dozlar kullanmak için çok dikkatli titretmek gerekir. Bazı hastalar yetersiz ilaç klirensine ya da

başka faktörlere bağlı olarak sadece düşük dozları tolere edebilirler. Yaşlı insanlarda doz titrasyonunu sınırlayan faktörler: semptomatik hipotansiyon, serum kreatininin %20'den fazla çıkması ve hiperkalemidir.

Öksürük gibi nedenlerden ötürü ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda, losartan gibi anjiyotensin II tip 1 reseptör antagonistleri denenebilir. Bu ajanlar önyükü azaltır, kalp yetmezliği hastalarında semptomlarını ve kardiyak sonuçlarını iyileştirir. Sistolik fonksiyon bozukluğu olan yaşlı KKY hastalarında, günde 50 mg losartan 50 mg kaptopril ile karşılaştırıldığında NYHA sınıfında benzer bir iyileşme ve benzer bir mortalite sağlar (Pitt vd. 1997, 2000). Hastalar losartanı genelde kaptoprilden daha kolay tolere ederler.

β-adrenerjik blokerler de yaşlı hastalarda bile KKY tedavisinde çok önemli ilaçlardır. Diüretiklere, digoksine ve ACE inhibitörlerine ek olarak kullanıldıklarında semptomları, hastaneye yatma ve ölüm oranlarını azaltırlar (Waagstein vd. 1993; Packer vd. 1996; MERIT-HF 1999). β-blokerler kardiyak fonksiyonu, sol ventriküler remodalisasyonu ve egzersiz kapasitesini iyileştirir (Waagstein vd. 1998). Karvedilol çalışmasında 59 yaşın üzerindeki

hastalarda da daha genç olanlarda ulaşılan yararlı etkiler sağlanmıştır (Packer vd. 1996). Sistolik kalp yetmezliği (NYHA Sınıfları II-IV) olan 40-80 yaş arası 3991 hastayla yapılan güncel metoprolol MERIT-HF çalışması, mortalitenin azalması, kardiyovasküler mortalite, ani ölümler ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesi sonucu ölümler konularında önemli yararlar sağladığını kanıtlamıştır (MERIT-HF 1999). Hastaların büyük çoğunluğu diüretikler (%91), ACE inhibitörleri veya AII blokerleri (%95) ya da dijitalis (%63) kullanmaktadır. Kalp yetmezliği için diğer tedavilere β-blokerlerin eklenmesi düşüncesi bu çalışmayla vurgulanır. Yaşlı hastalar da en az genç olanlar kadar bu tedaviden yarar sağlarlar. ACE inhibitörlerinde olduğu gibi yaşlı hastalarda başlangıç dozları çok düşük olmalıdır (örn. 3.125 mg karvedilol; günde 6.25-12.5 mg metoprolol) ve hipotansiyon ve bradikardi belirtileri izlenerek doz çok yavaş titre edilmelidir. MERIT-HF çalışmasına göre eğer tolere ediliyorsa metoprololün günlük hedef dozu en fazla 200 mg olmalıdır.

Yaşlı KKY hastaları diüretikler, ACE inhibitörleri ve β-blokerleri kapsayan üçlü bir tedavi ile karşılaşabilirler. Bu durum onlarda hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, azotami ve elektrolit dengesizliği risklerini doğurur. İlaçlar dikkatle eklenmelidir,

Tablo 13.6 Yaşlılarda demans durumunda görülen psikoz ve davranış bozukluğunda kullanılan nöroleptik ajanların önerilen dozları ve sık görülen yan etkileri

İlaç	Başlangıç dozu	İdame dozu	Yorumlar/ advers etkiler
Haloperidol	0.25-0.5 mg/gün	0.5-2 mg bid (günde iki kez)	OH, EPS ve TD problemlidir
Risperidon	0.5 mg qd (her gün)	0.5-1 mg bid	Yüksek dozlarda OH, EPS
Olanzapin	2.5 mg qd	5-10 mg qd	Sedasyon, OH
Kuetapin	12.5-25 mg qd	37.5-75 mg bid	Sedasyon, OH, ? katarakt oluşumu

EPS, ekstrapiramidal semptomlar; OH, ortostatik hipotansiyon; TD, tardif diskinezi; Ach, antikolinergik etkiler.

Bu dozlar genel olarak etkili dozları temsil eder fakat hastalar tek tek ele alındığında daha düşük ya da daha yüksek dozlara yanıt verebilirler.

önce düşük dozlarda başlanmalıdır ve hasta hacim depleasyonu ve serum kreatinin ve elektrolit değişiklikleri konularında izlenmelidir.

KKY ve normal ejeksiyon fraksiyonu bulunan hastaların diastolik fonksiyon bozukluklarının olduğu düşünülür. Bu tür hastalar hipertansiyon ve iskemi gibi vurgulanan nedenlerin tedavisinden yarar sağlarlar. Digoksenden kaçınılması gerekir. Diüretikler, β -blokerler, ACE inhibitörleri kullanılabilir. Bazı uzmanlar ayrıca Ca^{2+} kanal bloke edicileri de gevşeme (lusitropik) etkisini iyileştirmek için önerirler.

VI.h. Alzheimer hastalığı ve Buna Bağlı Bozukluklar

Demans yaşlı insanlarda yaşa bağlı olarak yaygın görülen bir bozulmadır; 65 yaş üzerindekiilerin %5'ini, 80 yaş üzerindekiilerin %30'unu etkiler. En yaygın sebepler Alzheimer hastalığı (vakaların %60'ı), vasküler demans, frontotemporal demans ve Lewy-cisim demansıdır. Çoğu demansın geçmişinde bilişsel fonksiyonda değiştirilemez bir azalma görülür. Demans komplikasyonları ortaktır ve depresyon, davranışsal bozukluk, psikotik özellikler ve uyku bozukluklarından oluşur. Pek çok topluluk tarafından kapsamlı ilaç tedavi rehberleri geliştirilmiştir (Consensus Statement 1997; Canadian Consensus Conference 1999). Donepezil ve takrin gibi **asetilkolin esteraz inhibitörleri** Alzheimer demansının tedavisinde kullanılırlar –bunlar Alzheimer hastalığında düşen asetikolin nörotransmisyonu yükseltirler. Günde 5-10 mg donepezil bilişsel fonksiyonda ve hafif demansı olan hastalarda global fonksiyonda biraz iyileşme sağlayabilir. İlerlemeyi değerlendirmek üzere Folstein Minimental Puanlama gibi araçlar kullanılarak düzenli çalışmalar yapılmalıdır. Bilişsel fonksiyonda görülen önemli bir gerileme ilacın yetersizliğini gösterir ve kesilmesi gerektiğini düşündürür. Bulantı, abdominal rahatsızlık ve bradikardi

gibi yan etkiler görülebilir. E vitamini, selegilin ve *Ginkgo biloba* gibi olası diğer tedavilerin yararları henüz tam olarak kanıtlanmamıştır.

Ajitasyon, hiperaktivite, agresyon, merak ve hayal, paranoya ve halüsinasyon gibi psikotik özellikler ile birlikte davranış bozuklukları yaygın olarak görülür. Distraksiyon, egzersiz ya da grup terapileri gibi özel teknikler ve çevreye uyum çalışmalarını kapsayan davranışsal yaklaşımlar geliştirmek başlangıçta önemlidir. Bu davranış bozuklukları genelde kendiliğinden çözülür. Rahatsızlığı tolere edilebilir bir düzeye indirme konusunda davranışsal yaklaşım başarısız olursa ve baskı ya da hastaya ya da bakıcılara zarar verme riski varsa o zaman ilaç tedavisi düşünülmelidir.

Antipsikotik ya da nöroleptik ajanlar davranışsal semptomları iyileştirme konusunda biraz etkiliyken, psikotik rahatsızlıklar konusunda daha fazla etkilidirler. Bunların etkili olan en düşük dozda uygulanmaları gerekir (Tablo 13.6). Bu ilaçların uzun sürede güvenlikleri ve yararlılıkları tam olarak bilinmediğinden (Ballard & O'Brien 1999), semptomların iyileşmesi üzerine hemen doz azaltmaya ve ilacı kesmeye gidilmelidir. Yararlılıkta farklılıklar olup olmadığı belli olmadığı için ilaç seçiminde advers etki profili dikkate alınmalıdır. Haloperidol gibi geleneksel ajanlar düşük dozlarda kullanılabilirler ama bunlar parkinsonizm, akatizi, ortostatik hipotansiyon, bayılma ve rehavete yol açma riski taşır. Bunlara ek olarak yaşlı hastalar tardif diskinezi konusunda daha çok risk altındadırlar (Şekil 13.4). Tioridazin gibi önemli antikolinerjik aktiviteye sahip ilaçlardan kesinlikle kaçınılmalıdır. Risperidon, kuetiapin ve olanzapin gibi daha yeni atipik antipsikotikler daha pahalıdır ama ilk çalışmalarda daha etkili oldukları görülür. Geleneksel ajanlara göre ekstrapiramidal yan etkiler görülme riski daha azdır. Günde 1 mg'lık

düşük dozda risperidon etkilidir ve iyi tolere edilir (Katz vd. 1999). Trazodon gibi antidepresanlar, benzodiazepinler, anksiyolitikler (örn. bupropion), trazodon ve antiepileptik ajanlar (karbamazepin, valproik asit) da demansa bağlı davranışsal bozukluklarla ilgili küçük deneylerde incelenmişler ve çeşitli ölçülerde yararlı oldukları anlaşılmıştır (Stoppe vd. 1999). Uyku bozukluğu çok yaygındır. Sıradan uyku hijyeni ölçülerine baş vurmaya gerekmez. Demanslı hastalarda hipnotik amaçlar için genelde trazodon önerilir (Canadian Consensus Conference 1999). Depresyon tedavisi için bir sonraki bölüme bakınız.

VI.i. Depresyon

Yaşlı insanlarda depresyon göreceli olarak yaygındır; 65 yaşın üzerindekiilerin yaklaşık %3'ünde majör depresyon görülür ve %15'i klinik açıdan önemli semptomlara sahiptirler. Tıbbi açıdan hasta ve kurumlarda kalan yaşlılarda yaygınlık oranı daha yüksektir. Depresyon çok fazla zarara yol açar, bilişsel

fonksiyonu etkiler ve tıbbi hastalığa bağlı mortalite ve intihar riskini çoğaltır (Flint 1997). Depresyona girmiş yaşlı hastalarda ve özellikle erkeklerde intihar riski daha fazladır. Semptomları azaltmaya ve aynı derecede önemli olarak depresyonu hafifletmeyi desteklemeye yönelik tıbbi tedavi etkili olabilir. Kullanılabilir medikasyonlar trisikliklerden, selektif serotonin alım inhibitörleri (SSRI), monoamin oksidaz inhibitörleri ve Tablo 13.7'de gösterilen diğer atipik heterosiklik ajanlardan oluşur. **Tirisiklik antidepresanlar** yaşlılıkta görülen depresyon tedavisinde etkili olarak belgelenmişlerdir (Zisook & Downs 1998). Sedasyon, ağız kuruluğu ya da bilişsel bozukluk gibi antikolinergik semptomlar, ortostatik hipotansiyon, bayılma ve en önemlisi kardiyotoksikite ve aşırı dozlarda akut öldürücü toksite gibi yan etkiler nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Tedaviye başlamadan önce EKGler çekilmelidir. Trisiklik antidepresanlardan, daha az antikolinergik potense ve ortostaza (nortriptilin) bağlı olarak ikincil amin desipramin ve nortriptilin tercih edilir. Fluoksetin, fluvoksamin, sertralın, paroksetin ve sitalopram gibi

Tablo 13.7 Yaşlılarda sık kullanılan antidepresan ilaçlar

İlaç	Başlama dozu (mg/gün)	Doz aralığı (mg/gün)	Aktif metabolit	Yorumlar
Desipramin	10-25	25-100	Hiç	Daha az sakinleştirici
Nortriptilin	10	20-100	10-hidroksi	Daha sakinleştirici, daha az ortostaz
Fluoksetin	10	10-50	Nor	Uzun yarılanma ömrü, yüksek plazma düzeyleri
Sertralın	25	50-150	Desmetil	Yaygın diyare; CYP450 üzerinde saha az etki
Fluvoksamin	25	50-200	Hiç	Sık görülen bulantı ve kusma
Paroksetin	10	20-40	Hiç	Antikolinergik etkiler; yüksek plazma düzeyleri
Citalopram	10	20-40	Desmetil	Özel serotonin inhibitörü
Nefazodon	100	100-400	Hidroksi	Kısa yarılanma ömrü*, yüksek plazma düzeyleri
Bupropion	100	150-300	Hiç	Kısa yarılanma ömrü*; nöbet riski
Venlafaksin	50	50-225	O-desmetil	Kısa yarılanma ömrü*; kan basıncını yükseltir
Mirtazepin	7.5-15	15-45	Çeşitli	Sakinleştirici; nadir kan diskrazisi, kilo alımı

*Kısa yarılanma ömrü iki ya da üç günlük dozlarda gereklidir; yavaş salımlı formülasyonlar bulunur.

selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) histamin, asetilkolin ve adrenerjik reseptörler açısından daha az afiniteye sahiptir ve seyrek olarak yan etkilere neden olurlar. Buna rağmen yaşlı hastalarda trisikliklerle karşılaştırıldığında yan etkilere bağlı ayrılma oranları farklı değildir. Bununla birlikte risk altındaki gruplarda aşırı dozlarda göreceli olarak daha güvenli olması nedeniyle trisiklik antidepressanlara göre daha çok tercih edilirler. Bunların etkililikleri, özellikle ağır melankoli, tıbbi hastalığı, inme ve demansı olan, yaşlı insanlarda trisiklikler kadar iyi açıklanmamıştır. SSRI yapısal olarak heterojendir ve yaşlılarda farklı farmakokinetik özelliklere, CYP450 inhibisyonuna ve advers etki profillerine sahiptirler (Zisook & Downs 1998). Fluoksetinin yarılanma ömrü yaşlı hastalarda çok uzundur (aktif bir metabolit olan norfluoksetinde 330 saat). Bu nedenle yaşlı hastalarda kullanımı problemli olabilir. Diğer ajanların yarılanma ömrü fluoksetinden daha kısadır ama bazı durumlarda plazma düzeyleri gençlerdekinden daha yüksek olur ve bu nedenle başlangıçta düşük dozlarla kullanılmalrı önerilir.

CYPB450 enzimlerinin inhibe edilmesi olasılığı nedeniyle, trisiklik antidepressanlar, antipsikotikler, teofilin, fenitoin ya da karbamazepin gibi toksisite riski taşıyan substrat ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılmaları gerekir (Flint 1997). Özellikle serotonin geri alım inhibisyonuna bağlı yan etkiler, GI bozulma, sinirlilik ve cinsel fonksiyon bozukluğudur. SSRI, bayılma riskini yükseltir. Uygunsuz antidiüretik hormon sendromuna (SIADH) bağlı hiponatremi yaygın olmayan ama yaşlı hastalarda görülen önemli bir yan etkidir. Göreceli güvenlik nedeniyle yaşlı hastalarda önemli olan diğer hetrosiklik antidepressanlar, bupropion, nefazodon, venlafaksin ve mirtazepindir. SSRI'ye direnci olan ya da onu tolere edemeyen hastalarda kullanılırlar. Mirtazepin yaşlı hastalarda en az belegenmiş ilaçtır ve nadiren kan-

da diskripsiye yol açabilir. Son zamanlarda, depresyonda uyku bozuklukları için uyku zamanı 50-100 mg'lık dozlarda trazodon kullanılır. MAOI fenelzin, tranilsipromin ve moklobemid depresyonun pek çok formunda etkilidir ama sadece zihinsel sağlık uzmanları tarafından reçetelenmelidir. Metilfenidat gibi **amfetamin benzeri ajanlar**, sadece küçük klinik deneylerle belgelenmiş olmalarına rağmen, ağır depresyonda olan zayıf, tıbbi olarak hasta yaşlıların iyileşmelerini kolaylaştırmak için çok yararlı olabilirler. Bunlar tipik olarak daha geleneksel tedavilere ek olarak kullanılırlar.

VI.j. Osteoartirit

Osteoartirit, başka bir deyişle dejeneratif eklem hastalığı, yaşlılarda görülen yaşa bağlı bir bozukluktur. Tedavi yöntemleri arasında, hareket aralığını yükseltmek ve kasları güçlendirmek için egzersiz yapmak gibi farmakolojik olmayan önemli yöntemler bulunur. Farmakoterapinin amacı işlevsel kullanıma olanak tanımak için ağrının rahatlatılmasıdır. En büyük öneme sahip olanlar analjeziklerdir. Çalışmalar osteoartirit tedavisinde günlük 4 gramlık -göreceli olarak- yüksek dozlarda alındığında, ibuprofenin (günde 1200 ya da 2400 mg) sağladığına benzer bir rahatlama sağladığını gösterdiğinden beri **parasetamol (asetaminofen)** yaygın olarak kullanılmaktadır (Bradley vd. 1991). Parasetamolün sülfat tarafından biyotransformasyona uğraması ve glukuronat bağlanımı yaşa bağlı olarak değişmez. Bu popülasyonda günde 4 g'lık yüksek dozların uzun süredeki etkilerine dair çok az bilgi olmakla birlikte, asetaminofen yaşlı insanlarda iyi tolere edilir. Alkol alma ve yetersiz beslenme toksisite riski doğurur. Hepatik hastalıklarda ilaç dozu yarıya indirilmelidir. Düşük dozlarda NSAID ve parasetamol kombinasyonu yüksek dozda NSAID'den daha yararlı olabilir. NSAID yaşlılarda en sık kullanılan ilaçlar arasında-

dır. Sikloksijenaz (COX) inhibe ederler: hem GI mukozaya, böbrekler ve plateletler de dahil olmak üzere pek çok dokuda dışı vurulan tip 1 hem de inflammatuar dokularda indüklenen tip 2 şeklinde.

COX tip 2 inhibisyonunun NSAID'in antiinflammatuar etkilerine aracılık ettiği düşünülür. Yaşlı insanlarda, protein bağlanmasında azalma ve özellikle parent ilaçların ya da böbrekler yoluyla atılan metabolitlerin klirenlerinde azalma görülmesi gibi çok da önemli olmayan farmakokinetik değişiklikler görülür. Sonuçta kinetikte belirgin bir fark olmaz (Woodhouse & Wynne 1987). Osteoartrit tedavisinde kullanılan bu ilaçların etkilerinde genel olarak pek değişiklik olmaz ama tek tek bireyler özel ajanlara farklı yanıtlar verebilirler. Yanıtlar izlenmelidir ve eğer dikkate değer bir yarar görülüyorsa ajanlar kesilmelidir. NSAID genel olarak iyi tolere edilir ama yaşlı insanlarda bazı advers etkileri dikkate almak gerekir. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada yaşlı insanlarda hastaneye kabüllerin %3'ünün NSAID'in neden olduğu (GI toksisite) ya da ağırlaştırdığı (renal bozukluk ya da KKY) durumlara bağlı olduğunu göstermiştir (Jones vd. 1992). Renal yetersizliği bulunan yaşlı hastalarda, glomerüler filtrasyon hızında sonradan azalmaya yol açabilirler (Murray vd. 1995). Tedavi sırasında renal fonksiyon takip edilmelidir. NSAID ayrıca hipertansiyon açısından bir risk faktörü oluşturur (Johnson vd. 1993) ve bu yaş grubunda KKY nedeniyle hastanede yatma riskini artırabilir (Heerdink vd. 1998). Bununla birlikte NSAID'in en ciddi advers etkisi gastropatidir ve 1997 yılında Amerika'da 16.000 üzerinde vaka olduğu öne sürülür (Wolfe vd. 1999). Yaşın ilerlemesi gastrointestinal toksisite açısından tek başına bir risk faktörüdür, gastrit ya da ülserasyon ya da kanama ve delinme gibi ülser komplikasyonları görülür (Wolfe vd. 1999). Peptik ülser geçmiş olan, bununla birlikte kortikosteroid kullanan, yüksek dozda NSA-

ID kullanan veya antikoagülan kullanan hastalarda gastropati ve komplikasyon riski daha fazladır.

Yaşlılarda bu riskleri azaltmak için düşük dozlarda NSAID reçetelemek ve düşük riskli NSAID kullanmak gerekir. Diklofenak, nabumeton, etadolak ve özellikle salisilsalisiklik asit (salisalat) gibi asetile olmayan salisalatların daha az riskli olduğu söylenir. Salsalatın yaşlılardaki başlangıç dozu 500-750 mg bid (günde iki kez) şeklindedir. Selekoksisib ve rofekoksib gibi son zamanlarda ortaya çıkan ajanlar selektif olarak COX-2 izoenzimlerini inhibe ederler ve bunun sonucunda daha az gastropatiye neden olabilirler. Risk altındaki yaşlı hastaların tedavisinde önemli bir ilerleme sağlayabilirler. NSAID alan ve özellikle gastropati açısından yukarıda sözü edilen başka bir risk faktörüne de sahip olan yaşlı hastalar, buna eşlik eden başka bir tedavi daha almahdılar: yüksek dozda H2 reseptör blokerleri (örn. ranitidin ya da famotidin) ya da proton pompası inhibitörü (omeprazol ya da lansoprazol) ya da prostaglandin misoprostol. Sondaki iki tedavi ülseri önlemek konusunda H2 reseptörlerinden daha etkilidir.

NSAID ya da parasetamolü birlikte ya da tek başına kullanmasına rağmen inatçı artiriti olan hastalar için başka bir seçenek daha bulunmaktadır. Diz gibi büyük eklemlere intra-artiküler kortikosteroid enjeksiyonu yararlı olabilir. Bu yöntem kırıkda bozulmasından kaçınmak için yılda iki ya da üç kezden fazla uygulanamaz. bazı hastalar hiyaluronatın intra-artiküler enjeksiyonundan birkaç ay boyunca yararlanırlar ama bu pahalı bir yaklaşımdır. Sonuçta artroplasti gerekli olana kadar artroskopik cerrahi ek yarar sağlayabilir.

VII. SONUÇ

Yaşlı insanlarda hastalıkların tedavi edilmesi, reçete hazırlayıcısının bilgisini ve değerlendirme yetene-

ğini sınavan bir süreçtir. Yaşa bağlı olarak ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler ilaç dispozisyonunu ve etkisini belirleyen önemli bir faktör olsa da, hastalık, ilaç-ilaç etkileşimleri ve tedaviye uyma ile ilgili problemler her şeyi daha karmaşık hale getirirler. Buna ek olarak kaliteli ve kanıta dayanan yaklaşımların yaşlı insanlara ait verilerin az olmasından ötürü engellenmesi de sıra dışı bir durum değildir. Etkili tedavilerin az kullanılmasına ya da risk-yarar oranı çok net olmayan ajanların fazla kullanımına bağlı olarak reçeteleme uygulamaları olası yararı sınırlayabilir. Ama daha yeni ve daha güvenli ilaçların sunulması ve bu popülasyonda terapötik yararların kanıtlanması çalışmalarının artmasıyla birlikte durum giderek iyileşmektedir. Reçete hazırlayıcısı ilaç kullanımının uygunluğunu ve geriatrik terapötik ilkeler konusunda sağlam bir bilgi birikimine dayandığını garantilemek konusunda duyarlı olmalıdır.

KAYNAKÇA

Albrecht S, Ihmsen H, Hering W v.d. (1999) The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mid-azolam. *Clin Pharmac Ther* 65. 630-9.

Ballard C, O'Brien J (1999) Treating behavioral and psychological signs in Alzheimer's disease. *Br Med J* 319, 138-9.

Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI v.d. (1993) Natural history and patterns of current practice in heart failure. *Am Coll Cardiol* 22 (Suppl. A), 14A-19A.

Bradley JD, Brandt KD, Kalz BP et al. (1991) Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 325, 87-91.

Canadian Consensus Conference (1999) Management of dementing disorders. *Can Med Ass.1* 160 (Suppl. 12), S1-S15.

Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A (1991) Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *Am Geriatr Soc* 39, 1093-9.

Chamberlain DA, White RI, Howard MR, Smith TW (1970) Plasma digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *Br Med* 73. 429-432.

Clinical Quality Improvement Network Investigators (1996) Mortality risk and patterns of practice in 4606 acute care patients with congestive heart failure. The relative importance of age, sex, and medical therapy. *Arch Int Med* 156, 1669-1673.

Cockcroft TW, Gault MW (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16, 31-41.

Cody RJ, Torres S, Clark M et al. (1989) Age-related hemo-dynamic, renal and hormonal differences among patients with congestive heart failure. *Arch Int Med* 149. 1023-8.

Cohen M, Adams PC, Parry G et al. (1994) Combination anti-thrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in non prior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. *Circulation* 89. 81.

Consensus Statement (1997) Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. *JAMA* 278. 1363-71.

Cusack Kelly J, O'Malley K, Noel J v.d. (1979) Digoxin in the elderly; Pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharmacol Ther* 25, 772-8.

Cusack BJ, Nielson CP, Vestal RE (1997) Geriatric clinical pharmacology and therapeutics. In Avery's

- Drug Treatment, fourth edition, editors Speight TM, Holford NHG. ADIS International Auckland, New Zealand, pp. 173-223.
- Cusack BJ, Olson RD, Biriksson CE (1998) In Drug Therapy in Old Age. editors George CF, Woodhouse KW, Denham MJ, MacLennan WJ. Wiley Chichester. UK, pp. 125-48.
- Digitalis Investigator Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* **336**, 525-33.
- Durnas C, Loi C-M, Cusack BJ (1990) Hepatic drug metabolism and aging. *Clin Pharmacokin* **19**, 359-389.
- Eichler HG, Hirewqth A, Katzir D v.d. (1987) Absence of age-related changes in venous responsiveness to nitro-glycerin in vivo in humans. *Clin Pharmacol Ther* **42**. 521-4.
- Fibrinolytic therapy trialists' (FTT) Group (1994) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* **343**, 311-22.
- Flint AJ (1997) Pharmacological treatment of depression in late life. *Can Med Ass J* **157**, 1061-7.
- Ford GA, Hoffman BB, Blaschke TF (1998) Pharmacodynamics. In *Drug Therapy in Old Age*, editors George CF, Woodhouse KW, Denham MJ, MacLennan WJ. John Wiley & Sons, Chichester, pp. 59-72.
- Gattis WA, Larsen RL, Hasselblad V, Bart BA, O'Connor CM (1998) Is optimal angiotensin-converting enzyme dosing neglected in elderly patients with heart failure? *Am Heart J* **136**, 43-8.
- Gong L, Zhang w, Zhu Y v.d. (1996) Shangai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* **14**, 1237 ^ 15.
- Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS v.d. (1988) Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* **36**, 1092-8.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG v.d. (1998) Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* **351**, 1755-62.
- Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RMC v.d. (1998) NSAIDs associated with increase risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Int Med* **158**, 1108-12.
- Hennekens CH, Albert CM, Godfried SI v.d. (1996) Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction-evidence from clinical trials *N Engl J Med* **335**, 1660-67.
- Insua JT, Sacks HS, Lau TS v.d. (1994) Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann Int Med* **121**, 355-62.
- ISIS-1 First International Study of Infarct Survival Collaborative Group (1986) Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction *Lancet* **2**, 55-66.
- JNC VI (1997) The 6th report of the Joint National Committee on the prevention, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Int Med* **157**, 2413-46.
- Jeste DV, Rockwell E, Harris, MJ, Lacro J (1999) Conventional versus newer antipsychotics in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* **7**, 70-76.
- Johnson AG, Simons LA, Simons J v.d. (1993) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based, cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* **35**, 455-9.

- Jones AC, Berman P, Doherty M (1992) Non-steroidal anti-inflammatory drug usage and requirement in elderly acute hospital admissions. *Br J Rheumatol* **31**, 45-8.
- Jones D, Poole C (1998) Medicine taking by elderly people: an overview. In *Drug Therapy in Old Age*, editors George CF, Woodhouse KW, Denham MJ, MacLennan WJ. John Wiley & Sons, Chichester, pp. 1-22.
- Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE *v.d.* (1999) Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associates with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. / *Clin Psychiatry* **60**,107-15.
- Kelly JG, O'Malley K (1993) Calcium antagonists in the elderly. *Drugs & Aging* **3**, 400-407.
- Kerremans ALM, Tan Y, van Baars H, van Ginneken CAM, Gribnau FWI (1983) Furosemide kinetics and dynamics in aged patients. *Clin Pharmacol Ther* **34**,181-9.
- Kinirons, Crome P (1998) Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. An update. *Clin Pharmacokinet* **33**, 302-12.
- Klotz U, Avant Gr, Hoyumpa A *v.d.* (1975) The effect of age and liver disease on the disposition and elimination of di-azepam in adult man. *J Clin Invest* **55**, 347-59.
- Krumholz HM, Hennen J, Ridiker PM *v.d.* (1998a) Use and effectiveness of intravenous heparin therapy for treatment of acute myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol* **31**,973-9.
- Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y *v.d.* (1998b) National use and effectiveness of P-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction. *JAMA* **280**, 623-9.
- Krumholz HM, Philbin DM, Wang Y *v.d.* (1998c) Trends in the quality of care for medicare beneficiaries admitted to the hospital with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* **31**, 957-3.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies *JAMA* **279**,1200-5.
- Lees KR, Reid JG (1987) Age and pharmacokinetics and pharmacodynamics of chronic enalapril treatment. *Clin Pharmacol Ther* **41**, 597-602.
- Marchionni N, Schneeweis, A, DiBari M *v.d.* (1988) Age-related hemodynamic effects of intravenous nitroglycerin for acute myocardial infarction and left ventricular failure. *Am J Cardiol* **61**, 81E-83E.
- MERIT-HF (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* **353**, 2001-7.
- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U (1998) Are P-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* **279**,1903-7.
- Murray MD, Black PK, Kuzmik DD *v.d.* (1995) Acute and chronic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci* **310**,188-97.
- Nolan L, O'Malley K (1998) Prescribing for the elderly. Part 1: Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J Am Geriatr Soc* **36**,142-9.
- Packer M, Bristow MR, Cohn J *v.d.* (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in

- patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* **334**,1349-55.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA *v.d.* (1997) Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* **349**,747-52.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R *v.d.* (2000) Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan heart failure survival study—ELITE II. *Lancet* **355**,1582-87.
- Quarterman CP, Kendall MJ, Jack DB (1981) The effect of age on the pharmacokinetics of metoprolol and its metabolites. *Br J Clin Pharmacol* **11**, 287-294.
- Ridker PM, Manson JE, Gaziano J *v.d.* (1991) Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. *Ann Int Med* **114**, 835-839.
- Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN (1998)
- Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published in 1988-1996. *Med J Aust* **168**,405-8. Rubin PC, Scott PJW, McLean K *v.d.* (1982) Atenolol disposition in young and elderly subjects. *Br J Clin Pharmacol* **13**,235-237.
- Saudek CD, Golden SH (1999) Feasibility and outcomes of insulin therapy in elderly patients with diabetes mellitus. *Drugs & Aging* **14**, 375-85.
- Schmucker DL, Woodhouse KW, Wang RK *v.d.* (1990) Effects of age and gender on in vitro properties of human liver microsomal monooxygenases. *Clin Pharmacol Ther* **48**, 365-74.
- Secondary Prevention Study Group (1996) Translation of clinical trials into practice: a European population-based study of the use of thromblysis for acute myocardial infarction. *Lancet* **347**, 1203-7.
- Silagy CA, McNeil JJ, Campion K *v.d.* (1993) Adverse effects of low-dose aspirin in an elderly population. *Clin Pharmacol Ther* **54**,84-9.
- SPAF III Writing Committee (1998) Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin. *JAMA* **279**,1273-7.
- Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH (1999) Behavioural problems associated with dementia. The role of newer anti-psychotics. *Drugs & Aging* **14**, 41-54.
- Sunderam SG, Maukiker GD (1983) Hyponatraemia in the elderly. *Age Ageing* **12**,77-80.
- Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators (1997) Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* **350**, 757-64.
- Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators (1998) Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* **352**, 1347-51.
- Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators (1999) Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* **340**, 677-84.
- Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K *v.d.* (1998) Role of glycemic control and blood pressure in development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* **21**, 116-20.

- Torp-Pedersen C, Kobner L for the TRACE study Group (1999) Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 354, 9-12, 1991.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998a) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352, 837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998b) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352, 854-65.
- UK Prospective Diabetes Study Group (1998c) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. (UKPDS 38) *Br Med J* 317, 713-20.
- Vestal Re, Wood AJJ, Shand D (1979) Reduced beta-adrenergic sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 26, 181-6.
- Waagstein F, Walqvist I, Anderxson B *v.d.* (1998) Metoprolol prevents left ventricular dilatation and increases exercise ejection fraction to the same extent in idiopathic and ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 19 (Suppl.), 307 (abstr).
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K *v.d.* (1993) Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342, 1441-6.
- Walker J, Wynne H (1994) Review: The frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people. *Age Ageing* 23, 255-9.
- Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA *v.d.* (1998) Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. A randomized controlled trial of nonpharmacological interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 279, 839-46.
- Wolfe MM, Lichenstein DR, Singh G (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 340, 1888-99.
- Woodhouse KW, Wynne H (1987) The pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. *Clin Pharmacokin* 12, 111-22.
- Woodhouse KW, Wynne H (1988) Age-related changes in liver size and hepatic blood flow: the influence on drug metabolism in the elderly. *Clin Pharmacokin* 15, 287-99.
- Yki-Jarvinen H, Nikkila K, Makimattila S (1999) Metformin prevents weight gain by reducing dietary intake during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 58 (Suppl. 1), 53-4.
- Yusuf S, Wittes J, Friedman L (1988) Overview of results of randomised clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor reduction. *JAMA* 260, 2259-67.
- Zisook S, Downs NS (1998) Diagnosis and treatment of depression in late life. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl. 4), 80-91.