

YAŞLILIK DÖNEMİNDE İLAÇLARIN TOKSİKOKİNETİĞİ



- Yaşlanma nedir?
- Yaşlanmanın özellikleri
- Yaşlılıkta güvenli ilaç kullanım ilkeleri
- Farmakokinetik-Toksikokinetik
- Farmakodinamik-Toksikodinamik
- Polifarmasi



Yaşlanma doğum ile başlayan, yaşamın sonuna kadar devam eden bir süreçtir.

Yaşlanma ile organizmanın işlevlerinde değişimler olur.

Yaşlılık fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutları ile değerlendirilmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)- World Health Organization (WHO)

Yaşlılığın başlangıcı: 65 yaş

Yaşlılığın dönemleri

65-74 yaş arası **genç yaşlılık**

75-84 yaş arası **yaşlılık**

85 yaş üstü **ileri yaşlılık**

YAŞLANMANIN ÖZELLİKLERİ

- ✓ Yaşlılıkta fizyolojik yanıtlar farklıdır -Yaşlanma heterojenitesi (çeşitliliği). Nedeni yaşam boyu geçirilen hastalıkların, alınan ilaçların ve yıpranma derecelerinin farklı olmasıdır.
- ✓ Farklı hızlarda yaşlanma, Yaşla birlikte, fizyolojik ve fonksiyonel kapasitelerdeki kişilerarası varyasyonlar
- ✓ Biyolojik ve kronolojik yaş çoğunlukla örtüşmez.
- ✓ Yaşlılarda sadece yaşına bakarak tedavi uygulama doğru değil. Fonksiyon ve fonksiyonel kapasiteleri bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Örnek: 20 yaşındakilerde bir ilaca genellikle hep aynı yanıt alınırken 80 yaşında aynı ilaca karşı yanıtlar kişiden kişiye çok farklılık gösterebilir.

YAŞLANMANIN ÖZELLİKLERİ (Devam)

- ✓ Kas kütlesi azalır
- ✓ Total kemik kütlesi azalır
- ✓ Bazal metabolik hız azalır
- ✓ O₂ tüketimi azalır
- ✓ Kan hacmi hafif azalır
- ✓ Hb ve lökosit sayısı azalır (Özellikle 75 yaş üstü kadınlarda 11.5-11.9 gr/dL sınırları normaldir. Anemi olarak kabul edilmemelidir)
- ✓ Adipoz doku artar
- ✓ Bir çok hücre tipinin fonksiyonunda meydana gelen değişimler, hücre düzeyinde yaşlılık (cellular senescence)
- ✓ Yaşa bağlı çeşitli hücre popülasyonlarının kaybında artış, doku/organ disfonksiyonuna ve sistemik hastalığa yol açar

Bir hastada güvenli ilaç kullanımının temel prensipleri;

- ✓ İlacın maksimum etkinliği, emniyeti
- ✓ Hasta için uygunluđu
- ✓ Maliyet-yarar iliřkisi

Bu ana hususlar her yaş grubu hasta için ilaç kullanımında önemlidir, ancak **yaşlı** hasta grubunda çok daha önem kazanmaktadır. Çünkü organ fonksiyonlarında bozulmalar, multipl hastalıkların sık görölme olasılığı, kognitif(bilişsel, karar verme) fonksiyonların değişmesi gibi önemli faktörlerin birlikte irdelenmesi gerekmektedir. Tüm bu faktörlerin katkıları ile pekçok ilacın etkinliği ve güvenli kullanılabilme olasılığı yaşlı insanlarda genç ve yetişkinlere göre daha farklı olmaktadır

Uygulamanın ardından ilaç, farmakokinetik süreçler içinde kan dolaşımı ile etki göstereceği organa ve dokuya taşınır. Kapiler (kılcal) damardan dokuya çıkan ilaç, hedef hücrelerinde hücre membranı veya hücre içinde bulunan reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. İlaçların etkilerinin tamamı istenen etkiler değildir (yan etki ve toksik etki)



FARMAKOKİNETİK-TOKSİKOKİNETİK

Organizma ilaca ne yapıyor?

Yaşlılarda ilaç farmakokinetiği önemli değişiklikler göstermektedir. İlacın farmakokinetik yazgısı ADME (Absorbsiyon-Dağılım-Metabolizma-İtrah) ile ifade edilir ve bu yazgı geriatric grupta değişiklik gösterir.

Absorbsiyon: İlacın uygulama yerinden kan veya lenf dolaşımına geçmesi. (Kural: Asit bileşikler asit ortamda NI \Rightarrow Absorbsiyon kolay)

Dağılım: İlacın uygulandığı yerden emildikten sonra önce kan dolaşımına ardından vücuda dağılması olayı. İlaçlar kanda albumin gibi büyük proteinlere bağlanarak taşınır. Proteine yüksek oranda bağlanan ilaçların etki süresi uzundur. Farmakolojik olarak etkin olan kısım serbest halidir. (örn: Plazma proteinine bağlanmış **antidiyabetik** bir ilaç etkisini göstermez, **sulfonamid** gibi prroteine bağlanma katsayısı daha yüksek bir ilaç verildiğinde, önceki ilaç serbest hale geçer , hipoglisemik komaya neden olabilir.)

(Kural: Lipofilik maddeler yağ dokusunda dağılır ve birikir)

Metabolizma: İlacın karaciğer ve diğer dokular tarafından bireysel olarak başka maddelere (metabolit) dönüştürülmesidir. Faz I, Faz II ve Faz III reaksiyonları metabolizmada rol oynar. Faz I reaksiyonları (modification)ile ksenobiyotik parçalanır ve daha polar (yükü) hale gelir. Faz II (cojugation) reaksiyonları ile konjugasyona uğrayarak suda çünür hale gelip vücuttan atılımı kolaylaştır. Faz III (excretion) reaksiyonları konjugatların ileri metabolizmasıdır

Eliminasyon: Ksenobiyotiğin veya metabolitinin vücuttan atılması

Yaşlılarda görülen farmakokinetik değişiklikler ve ilaç etkisinde meydana getirebileceği değişiklikler şu şekilde sıralanabilir:

A. Absorpsiyon Düzeyinde Değişiklikler:

a. Gastointestinal kan akımı azalır.

b. Gastrik pH artar. **Triazolam** gibi benzodiazepinlerin absorpsiyonu artabilir. Bunun sonucunda yaşlılarda konfüzyon ve düşmeye varan ters etkiler gözlenebilir.

c. Gastrik motilite azalır. **Levodopa** kan düzeyi düşebilir.

d. Gastrik boşalma zamanı azalır.

e. İnce barsak yüzey alanı azalır.

- Mide paryetal hücre işlevinin azalması ile mide asit salgılanması azalır ve mide pH'sı artar, böylece bazı ilaçların çözünürlüğü ve iyonizasyonu, dolayısıyla absorpsiyonu etkilenir.
- Barsak kan akımının belirgin derecede azalması ile de muhtemelen ilaç absorpsiyonu gecikir ya da azalır. Aktif veya özel transport mekanizmaları ile çeşitli diyetsel bileşenlerin absorpsiyonunun yaşlılarda azaldığı görülür. Örneğin galaktoz, 3-metil glukoz, kalsiyum, demir absorpsiyonu azalır.

B. Dağılım Düzeyinde Değişiklikler:

a.Kas kitesi azalır, **yağ oranı artar**. Bu da **lidokain, diazepam ve diğer psikoaktif ilaçlar (barbütüratlar, fenotiazinler, fenitoin), midazolam** gibi lipofilik ilaçların dağılımının ve yarıömrünün artışıını beraberinde getirir.

b.Total vücut su düzeyi azalır. **Nispeten suda çözünen ve yağda çözünmeyen asetaminofen, antipirin** gibi ilaçların dağılımı gençlere kıyasla azalıp kan düzeyleri artabilir. dokulara dağılımı yaşlılarda azalmaya başlar.

Digoksin, teofilin, ve **aminoglikozitler (gentamisin)** gibi çoğunluğu yağsız dokuda dağılan ilaçların yaşlılarda dağılım hacmi azalır. Dolayısı ile bu ilaçların serum konsantrasyonu artar. Diüretiklerle beraber kullanıldığında (yaşlılarda olasıdır) aminoglikozidlerin serum konsantrasyonu, diüretiklerle indüklenen ekstrasellüler sıvı hacmi azalması sonucu daha yükselir ve böylece nefrotoksisite riski artar.

c.Albümin konsantrasyonu azalır.

Pek çok ilaç kısmen ya da büyük oranda proteinlere bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanmadaki değişikliklerle proteine bağlı ilaçların dağılım hacmi de etkilenecektir. Yaşla beraber endo ve ekzobiyotik bağlayıcı ana protein olan **albüminin** konsantrasyonundaki **azalmanın (hipoalbüminemi)**

- yetersiz beslenen,
- ilerlemiş kanser
- çeşitli patolojik durumu olan yaşlılarda daha fazla olduğu rapor edilmektedir

Bu azalma durumunda yüksek oranda bağlanan ilaçlar için beklenmeyen **serbest ilaç konsantrasyonu artışı olur ve toksisite gözlenir.**

Örneğin; geriatric hipoalbüminemili bir hastada terapötik indeksi dar olan **fenitoin ve varfarin**in normal serum konsantrasyonundaki serbest ilaç oranı artarak toksik etkiler meydana getirebilir. Proteine çok bağlanan **asetazolamid, valproat, diflunisal, salisilat ve naproksen** gibi ilaçların böyle durumlarda bağlı olmayan fraksiyonlarının %50 civarına yükseldiği saptanmıştır.



Doz ayarlamasının gerekliliği böyle durumlarda kaçınılmazdır.

C. Metabolizma Düzeyinde Değişiklikler:

a.Karaciğer kitlesi yaklaşık %25–35 oranında azalır (fosinopril, imipramin, levodopa, lidokain, morfin, propranolol, nortriptilin, teofilin gibi bazı ilaçların yarı ömrü artabilir, renal klerensi azalabilir veya değişmeyebilir).

b.Hepatik kan akımı %40 oranında azalır (labetolol, metoprolol, nifedipin, propranolol, verapamil gibi bazı ilaçların itrahi azalıp biyoyararlanımı artabilir).

c.Metabolik klerens hızı aynı kalır.

d.İlaç metabolizması yavaşlar fakat yaşlı karaciğerin ilaç metabolize etme hızının her ilaç için aynı ölçüde azalmadığı düşünülmektedir.

e.Sitokrom P450'lerin (CYP450) metabolik kapasitelerinde bir azalış olup olmadığı henüz tam kanıtlanamamıştır. Bazı araştırmacılar CYP450'lerin okside etme kapasitesinde %30 azalma olduğunu belirtmektedirler.

- ✓ Yaşlılarda, total vücut ağırlığına göre karaciğer boyutu küçüktür. Muhtemelen karaciğer kütlesinin değişmesine bağlı olarak **teofilin** klerensinin yaşlılarda genç bireylere göre % 20–25 azaldığı gösterilmiştir.
- ✓ Bazı ilaçların hepatik ekstraksiyonunun yaşlı grupta düştüğü gösterilmiştir. Örneğin; **propnolol**ün oral tedavi sonrası hepatik ekstraksiyonunun azaldığı, eğri altında kalan alan (AUC) ve pik düzeyinin belirgin olarak yükseldiği belirlenmiştir.
- ✓ Yaşlılarda kan akımının azalması sonucu ilaçların hepatik ilk geçiş metabolizması azalır ve metabolize edilmeyen ilaç oranı artar. Örneğin; **labetalol, propranolol, verapamil ve morfin** gibi ilaçların plazma konsantrasyonu ve sistemik biyoyararlanımının arttığı gösterilmiştir.
- ✓ Karaciğer fonksiyon testlerinin normal değerleri normal ilaç metabolizmasını yansıtmaz.

- ✓ Yaşlılar malnutrisyon(beslenmede yetersizlik) açısından da bir risk grubudur.
- ✓ Malnutrisyonlu durumda ilaç metabolizması da belirgin olarak değişebilir.
- ✓ Diazepamın yaşa bağlı hepatik klerensinde değişim olmakta, uzamış ve artmış etki ile diazepam sendromu denilen derin depresyon görülmektedir.
- ✓ Lidokain için yaşa bağlı kinetik değişim açık değildir.
- ✓ Önemli ve yaygın kullanılan çoğu ilaçlar için ne yazık ki henüz kesin kinetik veriler bulunmamaktadır.

D. Renal Eliminasyon Düzeyinde Değişiklikler:

Yaşlılarda farmakokinetik olarak görülen en önemli değişikliklerdir.

a. Renal kütle ve renal kan akımı azalır ve buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşer. Genellikle 40 yaşın üzerinde GFR her yıl yaklaşık % 1 azalır; ancak yaşlıların 1/3'ünün GFR'nin normal olduğu görülmektedir. GFR'nin azalması ilacın organizmada birikmesine ve toksisiteye neden olur ve bu durumda doz azaltılmalıdır.

b. GFR'daki azalmaya paralel olarak tübüler fonksiyonda da azalma ortaya çıkar.

c. Yaşlıda varolan bir hastalık hali de renal fonksiyonları etkileyebilir: Kardiyak yetmezlik, dehidratasyon hali, akut infeksiyonlar, hipotansiyon, üriner retansiyon, diyabetik nefropati, renal patolojiler renal fonksiyonları azaltır.

Renal fonksiyonlardaki azalma sonucunda **anjiyotensin dönüştürücü enzim-angiotensin converting enzyme) (ADE veya ACE) inhibitörleri, amantadin, klorpropamid, simetidin, furosemid, gentamisin, metformin, prokainamid, ranitidin** gibi ilaçların yarılanma ömrü uzayabilir ve klerensi azalabilir.

- ✓ Normal yaşlanma ile renal fonksiyonlardaki fizyolojik gerileme sonucu glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve renal kan akımı azalır.
- ✓ Eliminasyon yarı ömür uzarken renal ve total klerens azalır.
- ✓ **Digoksin, lityum, benzilpenisilin, gentamisin ve klorpropamid** gibi ilaçlar için renal salgılanma mekanizmaları aynı olmasa da bu ilaçların eliminasyonlarının azalması söz konusudur. Yaşlı bireylerde böyle ilaçların yoğun akümüülasyonunu önlemek için dozlama önceden **aşağı çekilmelidir**.
- ✓ Genel prensip olarak renal fonksiyonlar irdelenerek tedavideki doz saptanmalıdır.
- ✓ Sonuçta dozu azaltmak ve/veya uygun intervallerde ilacı vermek gerekir. Total ilaç klerensindeki yaşa bağlı azalmanın önemliliği bazı ilaçların terapötik indeksine bağlıdır. **Digoksin, kinidin ve teofilin** gibi ilaçların etkin plazma konsantrasyonunun terapötik indeksinin dar aralığı iyi bilinmektedir.

Hedef organda ilaç yanıt şiddetini veya ilaç duyarlılığını farmakodinamik özelliklerdeki değişiklikler (reseptör ve reseptör sonrası olaylarda yaşa bağlı meydana gelen değişiklikler gibi) etkilemektedir.

İlaca yanıtı vücut aortik ve karotid damarlardaki kemoreseptör aktivitesinde düşme, termoregülasyonda ve glukoz toleransında azalma, barsak ve mesanenin nörolojik kontrolünde bozulma ve baroreseptör refleksinde azalma gibi homeostatik kontrolde yaşa bağlı değişikliklerin de etkilediği bildirilmektedir.

Yaşla birlikte **diazepamın** sedasyon ve postural hipotansiyon etkileri, **diltiazemin** akut ve kronik antihipertansif etkisi artabilir. **Furosemidin** diüretik etki düzeyi azalabilir. **İsoproteranolün** kalp hızını arttırıcı etkisi azalabilir. **Morfinin** analjezik etki süresi ve şiddeti artabilir. **Verapamilin** akut antihipertansif, **varfarinin** antikoagülan etkisi artar.

Polifarmasi yani çoklu ilaç kullanımının klinikte genel ve temel amaçları;

- ✓ tedavi etkinliğini arttırmak
- ✓ yan ve/veya toksik etkiyi azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak

Ancak beklenen yararlar yanında polifarmasi uygulamaları çeşitli etkileşmelerden kaynaklanan önemli sorunları, olumsuzlukları da beraberinde getirdiği uzun yıllardan beri klinikte saptanmıştır.

Özet olarak etkileşmelerin klinik sonuçları polifarmasi uygulama temel amacının aksine değişik istenmeyen şekillerde karşımıza çıkabilir:

- Tedavi edici etkinin değişmesi (abartılı olarak artması, azalması, tamamen engellenmesi gibi)
- Çok daha fazla sayıda yan etki veya öngörülemeyen olumsuz etkilerin ortaya çıkması.
- Toksik etkilerin meydana gelmesi veya artma

- ✓ İlaç etkileşmelerinin temelinde başta farmakokinetik olmak üzere farmako/toksiko-kinetik ve farmako/toksiko-dinamik mekanizmalar vardır.
- ✓ Kinetik etkileşmelerde ilacın vücut sıvılarında ve dolayısıyla etki yerindeki konsantrasyonu değişir; ilaç etkisi **artar** ya da **azalır**.
- ✓ Dinamik etkileşmelerde ise, hastanın kan ilaç konsantrasyonu veya ilacın farmakokinetiğinde bir değişme olmaksızın, **bir ilaç kombinasyonuna yanıtın değişmesi** söz konusudur.