Geriatrik Psikofarmakoloji: Farmakokinetik ve Farmakodinamik Faktörler Açısından İlaç Yanıtı

Geriatric Psychopharmacology: Drug Responce in Respect to Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations

Dr. Canan ULUOĞLU[a]

[a]Tıbbi Farmakoloji AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Dr. Canan ULUOĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji AD,
Ankara, TÜRKİYE
culuoglu@gazi.edu.tr

ÖZET Genç hastalarla karşılaştırıldığında, geriatrik yaş grubunda psikotropik ilaçlar daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaşlanma sürecinin sonuçları ve bazı ikincil faktörlerin de katkısı ile ilaç yanıtı değişmekte, ilaç advers etkileri artmakta ve uygun ilacın seçimi/uygun dozlam ileri yaş grubu için daha çok önem kazanmaktadır. Bu nedenle yaşlılarda psikotropik ilaçlar reçetelenirken, ilaç yanıtını etkileyen, farmakokinetik (absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım) ve farmakodinamik (ilaçların vücut üzerine olan etkisi) farklılıkların oluşmasına neden olabilecek değişikliklerin dikkate alınması önem taşır. Bu farklılıklar, yaşlanan organizmada ortaya çıkan fizyolojik değişimlerin sonucu olabileceği gibi, psikiyatrik soruna eklenen diğer sistemik hastalıklar, polifarmasi, ilaç-ilaç ve ilaç-bitkisel ürün (herbal) etkileşimlerinden de kaynaklanıyor olabilir. Bunun yanı sıra, yaşlılıkta ve psikiyatrik hastalıklarda sıkça gözlenen tedaviye uyum sorunu da ilaç etkisini değiştiren çok önemli diğer bir faktördür. Bu derleme, psikofarmakoloji özelinde, yaşlılarda gözlenen ilaç yanıtını, farmakokinetik ve farmakodinamik faktörler açısından ele almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Geriatri, psikofarmakoloji, farmakokinetik, farmakodinamik

ABSTRACT Compared with younger patients, psychtropic drugs are more commonly used in the geriatric population. Response to drugs differ as a result of the aging process and the contribution of some secondary factors and the incidence of adverse reactions tend to increase. On the other hand, the choice of appropiate drugs and the dosage become more important for the geriatric patients. Thus, alterations in pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs) and pharmacodynamics (the actions of drugs on the body) which can cause changes in the effects of drugs should be considered when prescribing psychotropic drugs for elderly patients. These alterations can derive from physiologic changes that occur in the aging organism, concomitant diseases, polipharmacy, drug-drug and drug-herbal interactions. Additionally, compliance to theraphy in geriatric patients to whom a psychtropic drug is prescribed, is another important factor in drug response. This rewiev handles geriatric drug response in respect to pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters especially for psychotropic drugs.

Key Words: Geriatrics, psychopharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics

Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2010;3(1):47-59

GERİATRİK PSİKOFARMAKOLOJİ

65 yaş ve üzeri olarak kabul edilen yaşlılık, santral sinir sistemi ve diğer organlarda fonksiyon azalması ile birlikte giden fizyolojik ve doğal bir süreç olarak tanımlanmakta ise de, yaşlılıkta ilaç etkisinde gözlenen değişimler, ilaç toksisitesi ve ilaç advers etkisi sıklığını artırmaktadır.[1] İlaç etkisinde beklenmeyen/istenmeyen farklılıklar, yaşlanma süre-

Copyright © 2010 by Türkiye Klinikleri

cinin vücudumuzda oluşturduğu değişimlerden kaynaklanabileceği gibi başka ikincil faktörlerin bir yansıması olarak da karşımıza çıkabilir.[2] Buradan yola çıkarak, günümüzde geriatrik farmakoloji, klinik farmakolojinin bir alt çalışma konusunu oluşturmaktadır.[3-5] Geriatrik farmakolojiyi, psikofarmakoloji özelinde inceleyecek olursak, temelde üzerinde durulması gereken ana başlıklar aslında çok da değişmeyecek ancak, psikiyatrik hastalıklarda kullanılan ilaçlar için örneklemeler esas alınacaktır. Ancak unutulmaması gereken bir konu da "*sağlıklı yaşlanma*" kavramıdır. Bu nedenle bireyler arasında her zaman farklar olabileceği, yalnızca kronolojik yaşın tek başına bir şey ifade etmeyeceği ve yaşlı bireylerin genel sağlık durumunun (dehidratasyon, beslenme bozuklukları, immobilite ve sistemik kronik hastalıklar gibi) bir bütün olarak değerlendirilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır. Diğer yandan, psikiyatrik hastalıklarla ilgili bir çok yeni ilaç kullanıma girmekte, ancak bunların çoğu yaşlı popülasyon üzerinde yapılan klinik çalışmalara dayanmamaktadır. Bu da gösteriyor ki, yaşlılar üzerindeki tecrübeler büyük oranda, ruhsatlandırılmış ilaçlar üzerinden yapılacak Faz 4 çalışmalara ya da günlük uygulamalardan elde edilen deneyimlere dayanmaktadır.

Yaşlı popülasyon, toplam nüfusun %13'ünü oluşturmakta iken (2050 yılında dünya nüfusunun %22'sinin 65 yaş üzerinde olması beklenmektedir) reçete edilen ilaçların %33'lük bir kısmını kullanmaktadır.[3,6] Türkiye'de yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre de, yaşlılarda en çok kullanılan ilaçlar sıralamasında psikiyatrik ilaçlar %7.5'lik bir oran ile ön sıralarda yer almaktadır.[7] Klasik kitap bilgilerine göre, hastahaneye başvuran yaşlıların üçte biri, bir nedenle psikotrop bir ilaç almaktadır ve yaşlılarda psikotrop ilaç kullanımı, gençlere göre 2-3 kat fazladır.[8] Yaşlı bireylerin reçetesiz satılan ilaçlara (OTC: *over the counter*) ve herballere başvurma oranının da gençlerden fazla olduğu düşünülmektedir. Geriatrik popülasyonda ilaç kullanımını gerektiren psikiyatrik durumlar arasında, davranış bozuklukları, duygu durumu, hafıza ve uyku sorunları sayılabilir.[3] Yapılan çalışmalar yaşlı bireylerin, genel olarak psikotropik ilaçların hem tedavi edici hem de toksik etkilerine daha duyarlı olduğunu göstermekte ve geriatrik psikofarmakolojinin önemine dikkat çekmektedir.[1,9-11]

Geriatrik yaş grubunda psikotropik ilaçlar reçetelenirken, ilaç yanıtını etkileyen, farmakokinetik (ilaçların absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve atılımı) ve farmakodinamik (ilaçların hedef bölgelerde oluşturdukları etki) farklılıkların oluşmasına neden olabilecek değişikliklerin dikkate alınması önem taşımaktadır. Aksi durumda yaşlılarda kontrendike olan ilaçların kullanımı ya da endike ilaçlarda doğru dozlamın yapılamaması gibi nedenlerle uygunsuz ilaç kullanımı gündeme gelmektedir.[12] Söz konusu farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar, yaşlanan organizmada ortaya çıkan fizyolojik değişimlerin sonucu olabileceği gibi, yaşlılıkta sık görülen diğer sistemik hastalıklar, polifarmasi ve bunun yarattığı ilaç-ilaç, ilaç-bitkisel ürün (herbal) etkileşimlerinden de kaynaklanıyor olabilir.[1,13-19] Bunun yanı sıra, yaşlılıkta psikiyatrik hastalarda sıkça gözlenen tedaviye uyum sorunu da ilaç etkisini değiştiren çok önemli bir diğer faktördür. Bu nedenle bu derlemede, farmakokinetik ve farmakodinamik faktörler açısından ilaç yanıtı değerlendirilirken, sistemik hastalıklarla olan ilişki, polifarmasi ve tedaviye uyum sorununa da kısaca değinilecektir.

FARMAKOKİNETİK FAKTÖRLER AÇISINDAN İLAÇ YANITI

Farmakokinetik farklılıkların oluşmasına neden olabilecek değişiklikler: İlaçların farmakokinetiği bilindiği gibi 4 başlık altında (absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım) toplanmaktadır. Yaşlılıkta organizmanın işleyişinde meydana gelen çok sayıdaki değişiklik, ilaçların farmakokinetiğini ve böylece ilaç yanıtını da değiştirebilmektedir.[1,13,15,17] Tablo 1 bu konuda genel bir özet sunmaktadır.

Absorpsiyon: Yaşlanma ile absorbe edilen toplam ilaç miktarında genellikle belirgin bir değişiklik görülmezken, serum doruk ilaç konsantrasyonunda ve bu konsantrasyona ulaşma hızında bir azalma izlenebilir. Bu da genellikle ilaç etkisinin başlangıcında gecikme ile sonuçlanır. Ancak absorpsiyon tam anlamı ile tamamlanamazsa beklenen etkide azalma da olabilir. İlaç etkisinin

TABLO 1: İlaçların farmakokinetik özelliklerini değiştirebilecek fizyolojik değişiklikler.[1,13,15,17]

Farmakokinetik Parametreler	Yaşlanma İle Gözlenen Fizyolojik Değişiklikler
Absorpsiyon	↓ Tükürük salgısı
	↑ Gastrik pH (asid üretiminde azalma)
	↓ Absorpsiyon yüzeyi
	↓ Gastrointestinal sistem (GİS) motilitesi
	↓ Gastrik boşalma zamanı
	↓ Mezenterik kan akımı
	↓ Deri altı yağ dokusu
Dağılım	↓ Vücut suyu
	↓ Yağsız vücut kütlesi (↓ Kas kütlesi)
	↑ Vücut yağ oranı
	↓ veya değişmemiş serum albumini
	↑ α1-asit glikoprotein
	↓ Kalp atım hacmi
	↓ Doku perfüzyonu
	Kan-beyin bariyerinin bütünlüğünde bozulma
Metabolizma	↓ Karaciğer kitlesi
	↓ Karaciğer kan akımı
	↓ Enzim aktivitesi
	(oksidatif metabolizma ve n-demetilasyon)
Atılım	↓ Böbrek kitlesi
	↓ Böbrek kan akımı
	↓ Glomerüler filtrasyon
	↓ Tübüler sekresyon

başlangıcındaki gecikmenin, gastrik motilitenin ve kan akımının azalmasına bağlı olarak absorpsiyon süresindeki uzamaya bağlı olabileceği düşünülmektedir.[20] Diğer yandan bu fizyolojik değişiklikler, klinik açıdan her ilaç için anlamlı olmayabilir. Örneğin imipramin, amitriptilin gibi ilaçların biyoyararlanımının değişmediği,[21] diğer yandan gastrik boşalma zamanındaki uzamaya ve dopadekarboksilaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak Parkinson hastalarında levodopa biyoyararlanımının arttığı bildirilmiştir.[22,23] Bu nedenle yaşlılıkta gastrointestinal metabolizmaya ait genellemeler yapmak güçtür. Yaşlı hastalarda aklorhidri, diyare, postgastrektomi, pankreatit ve malabsorpsiyon sendromları gibi patolojik durumlar daha büyük önem taşımakta ve ilaç absorpsiyonunu etkileyebilecek diğer önemli faktörler olmaktadır.

Yaşlılarda psikotrop ilaçların absorpsiyonunu değiştirecek faktörlerden biri de beraberinde kullanılan diğer ilaçlar ve enteral beslenme ürünleri olabilir. Örneğin divalan katyonlar (kalsiyum, magnezyum, demir, antasidler) birçok ilacın absorpsiyonunu bozar. Enteral beslenme ürünleri fenitoinin absorpsiyonunu bozabilir. Motiliteyi etkileyen ilaçlar kronik konstipasyona yol açarak başka ilaçların emilimini de etkileyebilir. Özellikle antikolinerjik ilaçların kullanımı, ya da antikolinejik yan etkileri olan nöroleptiklerin kullanımı, zaten azalmış olan GİS motilitesini daha da azaltacak, kendilerinin ya da beraberinde kullanılan ilaçların absorpsiyonunu etkileyebilecektir.

Dağılım: Dağılım hacmi (Vd), ilaçların eliminasyon yarı ömrünü belirleyen iki parametreden biridir (Vd= Klerens x $t_{1/2}$ /0.693) ve bu nedenle ilaç etki süresinde gözlenebilecek beklenmeyen değişikliklerde dikkate alınmalıdır. İlaçların dağılım hacmi, vücut suyu, vücut yağ oranı ve yağsız vücut kütlesine göre değişebilmektedir. Yaşlılıkta azalmış vücut suyu, etanol, lityum gibi hidrofilik ilaçların dağılım hacmini azaltıp yarı ömrünü kısaltırken, artmış yağ depoları, benzodiazepinler, sekobarbital gibi lipofilik olan çok sayıdaki psikotrop ilacın dağılım hacmini artırır.[17] Bu nedenle diazepamin gençlerde yarılanma ömrü 20 saat iken yaşlılıkta 70 saate çıkmaktadır.[4] Lipofilik psikotrop ilaçların yarı ömründe meydana gelen uzamadan dolayı dozlam aralıklarını daha uzun tutmak faydalı olabilir. Diğer yandan, tek dozda kullanılan lipofilik ilaçlar, yağ dokusunda yeniden dağılıma ("*redistribution*") uğrayacağından etki sürelerinde kısalma meydana gelecektir. Yaşlılıkta ilaçların parenteral yükleme dozunu, lipofilik ya da hidrofilik olmasına göre %10-20 değiştirmek önerilmektedir.[2] Metildopa, etanol, lorazepam ve oksazepam suda çözünme özelliğine sahiptir ve bu nedenle dağılım hacminde azalma ve plazma seviyelerinde artış olabilir. Yağsız vücut kütlesindeki azalma ise kaslara ve diğer proteinlere bağlanan ilaçlar için (digoksin gibi) dağılım hacminin azalması anlamına gelir.

Yaşlılıkta kan-beyin bariyerinin fonksiyonunu tam olarak yapamadığı ve bu durumun özellikle Alzheimer ve vasküler demansta belirgin olabileceğine dair çalışmalar vardır.[24,25] Bunun yanı sıra, radyoterapi, ansefalit, menenjit, alkol ve anti-kanser ilaçlarla tedavinin kan-beyin bariyerinin

geçirgenliğini artırdığı bilinmektedir. Glukokortikoidler ise geçirgenliği azaltan ilaçlardır. Söz konusu ilaçlar ve durumlar psikotropik ilaçlara duyarlılığı değiştirebilir.[1]

Yaşlılıkta gözlenen ve ilaçların dağılımını etkileyebilecek bazı sistemik hastalıklar da (konjestif kalp yetmezliği, karaciğer-böbrek yetmezliği, dehidratasyon, ödem ve malnutrisyon gibi) ilaç yanıtının değişmesinde önemli olabilir. Örneğin dehidratasyon durumunda olan bir yaşlıda ilaç dozlarının azaltılması gerekmektedir.

Dağılımın bir diğer önemli parametresi plazma proteinleridir. Asidik ilaçlar albumine bağlanarak, bazik ilaçlar ise α_1-asit glikoproteine bağlanarak kanda taşınırlar. Psikotrop ilaçların birçoğu proteinlere yüksek oranda bağlanma özelliğine sahiptir. Plazmada proteinlere hiç bağlanmadığı bilinen ilaçlar ise etanol, lityum, gabapentin, vigabatrin ve bazı aminoglikozidlerdir. Ağır enfeksiyonlar, travma, stres, kanser gibi durumlarda plazmadaki α_1-asit glikoprotein düzeyi artmaktadır. Yalnızca serbest ilaçlar membranları aşabilme ve etki gösterebilme potansiyeline sahip olduğundan, plazmada proteine bağlanma, bir anlamda ilaçlar için inaktivasyon anlamına gelir ve özellikle fenitoin, valproik asid gibi terapötik penceresi dar ilaçlar için serbest fraksiyondaki artma daha büyük önem taşır. Yaşlı bireylerde serum albumin düzeyinde orta derecede bir azalma, α_1-asit glikoprotein düzeyinde ise artış bildirilmiştir. Serum albumin düzeyindeki azalma özellikle proteinlere fazla bağlanan fenitoin, diazepam gibi ilaçların serbest fraksiyonunda artmaya neden olabilir. Heterosiklik antidepresanlar (maprotilin gibi), trisiklik antidepresanlar (TAD), tioridazin, metadon gibi ilaçlar α_1-asit glikoproteine bağlanırken, diğer psikotrop ilaçlar albumine bağlanmaktadırlar.[1,15] Bu nedenle benzodiyazepinler, nöroleptikler ile tedavide plazma serbest ilaç konsantrasyonu ve ilaç yanıtı orta derecede artmış olarak beklenebilirken, heterosiklik antidepresanlar için bunun tersi geçerlidir. İlerlemiş kronik hastalıkları veya malnütrisyonu olan yaşlılarda serum albumin düzeylerindeki düşmenin klinik açıdan anlamlı ve önemli olabileceğini hatırlamakta da fayda vardır. Bir diğer önemli nokta, birden fazla ilaçla tedavide, proteine fazla bağlanan ilaçlar için yarışmanın söz konusu olabileceği ve bir ilacın serbest fraksiyonunun beklenenden fazla olabileceğidir. Bu tür durumlarda ve ayrıca karaciğer ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğunda serum albumin düzeyinin ölçülmesi fayda sağlayabilir. İlaçların serum konsantrasyonlarının ölçümünden elde edilen sonucun, total ilaç konsantrasyonunu (serbest ilaç + bağlı ilaç) yansıttığını da unutmamak gerekir.

Metabolizma: Psikotropik ilaçların çoğu (lityum hariç) karaciğerde biyotransformasyon yolu ile elimine edilmekte, bazı ilaçlar ise aktif metabolitlerine dönüşmektedir. Yaşlanma ile genel olarak karaciğer kitlesinde, enzim aktivitesinde ve karaciğer kan akımında azalma olduğu bildirilmiştir ve bu değişiklikler ilaç metabolizmasında azalma ile sonuçlanabilir. Ancak yaşlılıkta karaciğer fizyolojisinde meydana gelebilecek değişikliklerden daha önemlisi kişinin karaciğerini etkileyen bir hastalığının olup olmaması (siroz, viral hepatitler gibi), beslenme bozuklukları, alkol, sigara ve diğer ilaçların kullanımı, çevresel toksinlere uzun süre maruziyet gibi diğer faktörlerdir. Karaciğer kan akımı, dehidratasyon ya da konjestif kalp yetmezliği durumlarında belirgin azalırken; karaciğer fonksiyonları ise, kaşeksi ve metastazlar durumunda azalmaktadır.[1] Bu durumda özellikle trisiklik antidepresanlar, opioidlerin birçoğu ve benzodiyazepinlerin yarı ömründe uzama olmaktadır.[1]

Bilindiği gibi karaciğerde meydana gelen biyotransformasyon olayı, Faz 1 (oksidasyon, hidroksilasyon, dealkilasyon, redüksiyon) ve Faz 2 (glukuronidasyon, konjugasyon veya asetilasyon) işlemlerini içerir. Faz 1 sonucunda daha az, eşit ya da daha aktif metabolitler oluşabilirken, Faz 2 sonucunda inaktif metabolitler meydana gelir. Yaşlanma ile Faz 1 metabolizmasının azaldığı, Faz 2 metabolizmasının ise yaşlanmadan aynı oranda etkilenmediği düşünülmektedir.[26,27] Bu nedenle yaşlılarda örneğin Faz 1 enzimleri ile metabolize edilen diazepam yerine; faz 2 konjugasyon enzimleri ile metabolize olan lorazepam, oksazepam ve temazepam kullanımı daha güvenlidir. Glukuronidasyon hidrofilik ilaçların metabolizmasında çok önemli bir yoldur. Glukuronidasyonu etkileyen faktörler sigara, şişmanlık, bazı hastalıklar, yaş ve

cinsiyettir. Bazı ilaçlar ise, ek olarak, bu sistemin substratı, inhibitörü veya indüktörü olabilir. Yenidoğanlarda glukuronidasyon artmış olarak bulunmuşken, yaşlılıkta, değişmemiş veya artmış olabilir.[28] Faz 1'de yer alan oksidatif reaksiyonlar karaciğer mikrozomlarında yerleşmiş olan sitokrom P450 (CYP) ailesinin üyeleri tarafından gerçekleşmektedir. Psikiyatrik hastalıklarda kullanılan ilaçların pek çoğu, ağırlıklı yolak olarak, CYP2D6 (TAD'lar, venlafaksin, tipik antipsikotikler, risperidon gibi), CYP3A4 (anksiyolitikler, karbamazepin gibi) ve CYP1A2 (klozapin, olanzapin, fluvoksamin) tarafından metabolize edilmekte olup, yaşla birlikte bazı karaciğer mikrozomal enzim aktivitelerinde azalma olduğu, bazılarının ise değişmediği gözlenmiştir.[29,30] Özellikle CYP2D6 açısından zayıf metabolize edici olma yönünde polimorfizm gösteren yaşlı bireylerin ekstrapiramidal yan etkilere daha fazla maruz kaldığı bildirilmiştir.[31]

Yaşlanma bazı psikotrop ilaçların hepatik klerensini azaltırken bazılarını değiştirmemektedir. Bu açıdan bir sınıflandırma yapılacak olursa: (1) Yaşa bağımlı olarak hepatik klerensi azalan psikotrop ilaçlar: alprazolam, barbituratlar, desmetildiazepam, diazepam, fenilbutazon, flurazepam, imipramin, meperidin, nortriptilin, (2) Yaşa bağımlı olarak hepatik klerensi değişmeyen psikotrop ilaçlar: lorazepam, nitrazepam, oksazepam, etanol olarak gruplandırılabilir.[3]

Popülasyon farmakokinetiği modeline göre yapılmış bir çalışmada sitalopramın klerensinin 22 yaşından 93 yaşına kadar, her on yılda 2.3 L/saat olacak şekilde lineer olarak azaldığı bildirilmiştir.[32] Benzer şekilde risperidonun aktif metaboliti olan 9-OH risperidonun eliminasyonunun yaşlılarda %20 oranında azaldığı, buna karşın diğer atipik antipsikotiklerden olanzapin ve ketiapin farmakokinetiğinin yaşla değişmediği gösterilmiştir.[33]

Yaşlılarda ilaç metabolizmasını etkileyen diğer faktörler olarak ilaç-ilaç etkileşimleri ve cinsiyet sayılabilir.[34] Yaşlılıkta birden fazla ilaç kullanımı yaygın bir uygulama olduğundan, karaciğer sitokrom enzimleri üzerinde inhibisyon ya da indüksiyon yolu ile etkileşimler mümkündür ve bu durum da beklenen ilaç etkisinin değişmesine yol açabilir.[1]

Atılım: İlaçların eliminasyonunda anahtar organ böbreklerdir. Yaşlılarda görülebilecek böbrek yetmezliği, hipovolemi, vasküler yatağı bozacak olan diyabet ya da hipertansiyon gibi patolojik durumlar ilaçların atılımını etkileyen önemli faktörlerdir. Bunun yanı sıra yaşla birlikte böbrek fonksiyonlarında oluşacak fizyolojik değişiklikler ilaçların yarı ömürlerinde uzamaya ve yan etki görülme sıklığında artmaya neden olabilir. Tüm yaşlılar için geçerli olmamakla birlikte, renal fonksiyonlarda yaşlanma ile lineer bir azalma olmakta (85 yaşında %50 gibi) ve glomerüler filtasyon hızı düşmektedir. 50 yaş üzerinde yılda %1 oranında renal fonksiyonlarda azalma olduğu bildirilmiştir.[35] Özellikle lityum, meperidin, morfin metabolitleri gibi eliminasyonu doğrudan böbrekler üzerinden olan ilaçlar için bu durum önemlidir. Yaşlılarda lityum, gabapentin, benzodiyazepinler gibi ilaçların renal kerensi azalmış, yarıömürleri uzamıştır.[36] Glomerüler filtrasyon hızının, normalin %25'inin altına inmesi durumunda, özellikle lityum gibi terapötik penceresi dar ilaçların dozunun %50 oranlarında azaltılması önerilmektedir.[37] Ayrıca yaşlı hastalarda, psikotrop ilaçlarla birlikte böbrek fonksiyonlarını bozabilecek ilaçların (aminoglikozidler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar gibi) kullanılmaması ya da dikkatle kullanılması önerilebilir. Türkiye'de huzurevlerinde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre reçetesiz kullanılan ilaçlar içerisinde en büyük yüzdeyi, %72.5 oranıyla non-steroid antiinflamatuar ilaçlar almaktadır.[38] Örneğin lityum ile birlikte non-steroid antiinflamatuar ilaçlar kullanılacak ise lityum dozunun düşürülmesi önem taşır.[39]

Geriatrik yaş grubunda kas kütlesinde de azalma olabileceğinden hastaların sadece serum kreatinin düzeylerine veya kan üre azotuna (BUN) bakarak böbrek fonksiyonları hakkında değerlendirme yapılmamalıdır. Azalmış kas kütlesinin sonucu olarak serum kreatinini azalmış ancak renal klerens değişmemiş olabilir. Bu nedenle serum kreatinini, kreatinin klerensini yansıtmamaktadır. Sonuç olarak yaşlılarda serum kreatinini normal sınırlarda iken, kreatinin klerensindeki değişiklikler maskelenmiş olabilir. Ayrıca yetersiz protein alımı da BUN değerinin düşük çıkmasına neden

olabilir. Aşağıda yer alan formülden ("*Cockroft and Gault equation*") yararlanarak kreatinin klerensi hakkında daha doğru bir bilgi edinmek mümkündür.[40]

Kreatinin klerensi (ml/dak): $\frac{(140\text{-yaş}) \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}}$

(Kadın hastalar için: x 0.85)

Sonuç olarak, yaşlılarda ilaç yanıtı, gençlere göre daha az öngörülebilirdir. Tüm bu farmakokinetik verilerden yola çıkarak, hem terapötik etki hem de toksik etkiler açısından, ilacı düşük dozda başlamak ve yavaş titre etmek yaygın olarak kabul edilen bir uygulamadır. Kararlı durum konsantrasyonu için ve eliminasyon için gereken süre yaşlılarda daha uzundur. Genellikle erişkin dozunun ¼ veya ½'si dozu ile başlamak, 5-7 gün içinde de normal doza ulaşılması önerilmektedir.[41,17]

FARMAKODİNAMİK FAKTÖRLER AÇISINDAN İLAÇ YANITI

Farmakodinami kavramı, ilaçların biyolojik sistemler üzerine olan etkisini ve bu etkinin mekanizmalarını ifade etmektedir. İlaç etki mekanizmaları üzerine olan çalışmalar ise daha çok hayvan deneylerine dayanmakta ve yaşlılıkta meydana gelen çok sayıdaki değişiklik ve ilaç etkisini değiştirebilecek ikincil faktörler (polifarmasi, tedaviye uyum sorunları gibi) nedeni ile yeterince doyurucu bir bilgiye ulaşmak da mümkün olamamaktadır. Ancak genel bir bilgi olarak ifade etmek gerekirse, yaşlılar birçok ilacın etkisine (özellikle santral sinir sistemi üzerine etkili ilaçlara) ve advers etkilerine daha duyarlı hale gelmişlerdir.[1,9,10,14,17] Sonuçta yaşlılarda aynı etkiyi oluşturabilmek için gençlere göre daha düşük ilaç dozları yeterli olabilmektedir.

Zubenko GS ve Sunderland T, psikotrop ilaçlar ile yaşlılarda daha fazla gözlenen advers etkileri aşağıdaki şekilde sınıflamaktadır:[1]

1. Santral sinir sistemi etkileri: sedasyon, konfüzyon, oryantasyon ve hafıza bozuklukları, deliryum

2. Periferik antikolinerjik etkiler: ağız kuruluğu, kabızlık, görme bulanıklığı, idrar retansiyonu

3. Motor etkiler: Ekstrapiramidal bulgular, tremor, yürüme bozukluğu, sallanma, düşme

4. Kardiyovasküler etkiler: hipotansiyon, iletim bozuklukları

5. Diğer etkiler: ajitasyon, duygu bozuklukları, baş ağrısı, terleme, seksüel bozukluk, gastrointestinal rahatsızlıklar, kilo değişiklikleri, hiponatremi

Farmakodinamik farklılıkların oluşmasına neden olabilecek değişiklikler: Yaşlılarda farmakodinamik farklılıkların oluşmasına neden olabilecek değişiklikler henüz detaylı bir şekilde moleküler mekanizmalarla açıklanabilmiş değildir. Çünkü farmakodinamik değişikliklerin mekanizmasına yönelik yapılacak çalışmalar, farmakokinetik çalışmalar kadar kolay olamamaktadır. Diğer yandan ilaç etkisindeki değişiklikleri objektif olarak ölçebilecek çok standart kriterler de bulunmamaktadır. Ancak, yaşlılıkta kullanılan psikotrop ilaçlara yanıtta, farmakodinamik farklılıklara neden olabilecek bazı başlıklar aşağıdaki gibi özetlenebilir:[1,3,5,14,15,19]

NÖROBİYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

- Reseptör duyarlılığındaki ve/veya sayısındaki değişiklikler,
- Reseptör sonrası olaylardaki değişiklikler
- Enzim ve/veya nöromediyatör sentezi ya da taşınması düzeyinde olan değişiklikler
- Nöron sayısındaki/bazal gangliyonların sayındaki değişiklikler
- Beyin metabolizmasındaki değişiklikler
- Kan-beyin bariyerindeki p-glikoprotein aktivitesindeki değişiklikler şeklinde olabilir.

Santral sinir sisteminde gözlenebilen tüm bu değişikliklerin sonucunda yaşlılıkta bazı ilaçlara duyarlılık artmış ya da azalmış olabilir. Örneğin kan-beyin bariyerinde bir efluks proteini olarak çalışan p-glikoprotein, bazı ilaçların santral sinir sistemi dışına atılmasını sağlamaktadır ve yaşlılıkta p-glikoprotein aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.[42] Bu da bazı ilaçların beyine geçişinin kolaylaşması anlamına gelir. Yaşlılıkta reseptör duyarlılığındaki değişiklikleri örnekleyecek olur-

sak, beta reseptörlere duyarlılıkta azalma varken, sedatif-hipnotikler, benzodiazepinler, analjezikler, opioidler, anestezikler ve nöroleptiklere duyarlılık artışı olduğunu söyleyebiliriz.[14] Özellikle ilaçların santral sinir sistemi üzerine etkileri belirgin olarak artmış olabilir.

HOMEOSTATİK MEKANİZMALARDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Homeostatik mekanizmalardaki değişiklikler ilaçlara duyarlılığı artırabileceği gibi azaltabilir de. Genel olarak otoregülasyon mekanizmalarının iyi çalışmadığı düşünülmektedir.[5,19] Örneğin: (a) Kan basıncı regülasyonu: Ortostatik hipotansiyona meyil artmıştır; (b) Volüm regülasyonu: Vücut suyu rezervinde azalma, susama mekanizmasında azalma, idrarda azalma vardır; (c) Termoregülasyon: Soğuk ve sıcağa karşı regülasyon mekanizmaları yetersizdir. Bozulmuş baroreseptör fonksiyonu, serebral kan akımındaki otoregülasyonun bozulması gibi nedenler sempatolitik ilaçlarla görülebilecek ortostatik hipotansiyonun daha fazla ortaya çıkmasına neden olabilir. Fizyolojik değişikliklere karşı ortaya çıkan kompanzasyon mekanizmalarının (kalp hızının, kalp atım hacminin artması gibi) etkinliği azalmıştır. Bu da, zaten serebral kan akımının azaldığı ileri yaşlarda, iskemi riskini artırabilir. Bu nedenle serebral yetersizlikte sıkça karşılaşılabilecek bulgular olan konfüzyon, bilişsel bozukluklar konusunda uyanık olmak gerekir.

Nörobiyolojik değişiklikler: Nörobiyolojik değişiklikler nöromediatör sistem esas alınarak, deney hayvanlarında, hücre kültürlerinde ve insan otopsi materyallerinde olmak üzere etraflı bir şekilde araştırılmış ve derlenmiştir.[1,14,15,19]

Dopaminerjik Sistem: Yaşlanma ile dopaminerjik sistemde gözlenen nörobiyolojik değişikliklerden bazıları Tablo 2'de özetlenmiştir. Genel olarak antipsikotiklere ve antipsikotikler ile görülen ekstrapiramidal yan etkilere duyarlılıkta artma vardır.[43] Bunun yanı sıra yaşlılarda, antipsikotik potensi düşük olan fenotiazinler ile hipotansif yan etkilerin, haloperidol ile ekstrapiramidal yan etkilerin daha fazla görülebileceği, ancak atipik antipsikotiklerin yaşlı bireylerde daha güvenli olduğu bildirilmiştir.[19] Ancak atipik antipsikotiklerle tedavide, hiperglisemi ve hiperlipidemi gibi yan etkiler açısından, diyabet ve hiperlipidemisi olan yaşlı bireylerde dikkatli olunması gerekmektedir. Tablo 2'de sınırlı sayıda örnek üzerinden dopaminerjik sistemdeki değişiklikler ve sonuçları özetlenmiştir.

Kolinerjik Sistem: Yaşlanma ile kolinerjik fonksiyonlarda bir gerileme olduğu ve bunun da demans ve Alzheimer hastalığında gözlenen hafıza bozukluklarına yol açtığı görüşü yaygındır.[17,48] Demans olmaksızın ortaya çıkan bilişsel fonksiyonlardaki zayıflama da, santral sinir sisteminde gözlenen yaşa bağlı değişikliklerden biridir. Yaşlı bireylerin, antikolinerjik ilaçların etkisine daha duyarlı olduğu ve bilişsel fonksiyonlarda gözlenen bu gerilemenin, yaşlıların çeşitli nedenlerle kullanmakta olduğu antikolinerjik etkili ilaçlara bağlı olabileceği düşünülmektedir.[49] Bu düşünceden yola çıkarak yakın zamanda Chew ve ark., 107 farklı ilaç grubunun, yaşlılarda gözlenen antikolinerjik etkilerini, rodent önbeyin ve striatum homojenatlarında atropin eşdeğeri ölçüt alınarak karşılaştırmışlardır.[50] Bilindiği gibi birçok psikotropik ilaç (antipsikotikler, antidepresanlar) antikolinerjik yan etkilere sahiptir. Chew ve ark.nın çalışmasının sonuçlarına göre antidepresan ilaçlar antikolinerjik etki güçlerine göre sıralanacak olursa: amitriptilin,

TABLO 2: Yaşlanma ile dopaminerjik sistemde gözlenen nörobiyolojik değişikliklerden örnekler.

Dopaminerjik Sistem	Sonuç	Öneri
Bazal gangliyonlarda tirozin hidroksilaz aktivitesinde ↓ [44] Dopamin ↓ [19]	D_2 antagonistlere yanıtta (Antipsikotiklere) duyarlılık ↑ [9]	
Dopaminerjik nöronlarda ↓ [45]	Antipsikotikler ile ekstrapiramidal	Antipsikotiklerde doz azaltma,
Monoaminoksidaz-B (MAOB) aktivitesinde ↑ [46]	yan etkilerde ↑	bölünmüş dozlarda ilaç kullanma
Bazal gangliyonlarda	Parkinsonizm bulguları	
D2 reseptörlerinde ↓ [47]		
Dopamin taşıyıcısında ↓ [47]		

doksepin > nortriptilin, paroksetin > sitalopram essitalopram, fluoksetin, mirtazapin'dir. Dulloksetin yalnızca yüksek dozlarda etkili iken, bupropion, sertralin, trazodon ve venlafaksin antikolinerjik etki göstermemişlerdir ve bu yönü ile yaşlılarda daha güvenli olabilirler. Aynı sıralama antipsikotik ilaçlar için yapılacak olursa: klozapin, tioridazin > klorpromazin, olanzapin > ketiapin şeklindedir. Antikolinerjik etki göstermemiş olanlar ise aripiprazol, haloperidol, perfenazin, risperidon ve ziprasidondur. Anksiyolitik ve sedatif-hipnotikler için ise: temazepam (orta derecede) > diazepam (yalnızca yüksek dozlarda) antikolinerjik etkili görünmektedir. Alprazolam, buspiron, lorazepam, oksazepam, zaleplon ve zolpidem ise antikolinerjik etki kategorisinde sıfırda yer almışlardır.[50] Bu çalışmada ayrıca, yaşlılarda sık kullanılan diğer sistemler üzerine etkili ilaç grupları da sınıflandırılmış olduğundan, ilaç seçiminde hekimler açısından bilgi verici olabilir. Tablo 3'te sınırlı sayıda örnek üzerinden yaşlanma ile kolinerjik sistemdeki değişiklikler özetlenmiştir.

Serotonerjik Sistem: Serotonerjik sistem ağırlıklı olarak antidepresan ilaçların etki mekanizmasında rol oynamaktadır. Ancak antidepresan ilaçların hepsi farklı derecelerde, direkt ve indirekt yolla beyindeki noradrenalin, dopamin ve/veya serotonin etkilelerini potansiyalize ederler. Antidepresanlar içerisinde TAD'lar ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri yan etkilerinden dolayı yaşlılarda fazla tercih edilmezken, serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI, paroksetin, fluoksatin, sitalopram gibi) ve atipik antidepresanlar (venlafaksin, mirtazapin gibi) daha güvenli görünmekte ve sıkça kullanılmaktadır.[4,19] Yaşlılıkta, kolinerjik sistemde olduğu gibi, serotonerjik sistemde de fonksiyon azalması vardır ve bu durumun, yaşlıları bazı psikiyatrik hastalıklara yatkın hale getirebileceği düşünülmüştür.[1] Diğer yandan antidepresan tedaviye yanıtın yaşlılarda daha geç ortaya çıktıyı belirtilmektedir.[19] Beraberinde antimuskarinik/otonomik yan etkiler ise daha fazla görülmektedir. TAD'lar kullanılacak ise nortriptilin, desipramin gibi daha az antimuskarinik yan etkileri olanlar ya da SSRI grubu bir antidepresan ilaç tercih edilebilir.[3] SSRI grubu ilaçlar (fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin gibi) hem kendi metabolizmaları hem de diğer ilaçların metabolizması üzerine inhibitör etkiler (CYP2D6 inhibisyonu) gösterebildikleri için ilaç etkileşimlerine açıktırlar.[1] SSRI ve serotonin-noradrenalin gerialım inhibitörü (SNRI) grubu ilaçlar ile kanama zamanında uzama olduğu bildirildiği için yaşlılarda gastrointestinal kanama eğilimi yüksek ilaçlarla (Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar-NSAİİ gibi) birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.[58] Tablo 4'te serotonerjik sistemdeki değişikliklerden bazıları izlenebilir.

TABLO 3: Yaşlanma ile kolinerjik sistemde gözlenen nörobiyolojik değişikliklerden örnekler.

Kolinerjik Sistem	Sonuç	Öneri
Asetilkolin transferaz eksikliğine bağlı asetilkolinin ↓ [51,52]	Hafıza ve bilişsel fonksiyonlarda ↓	
	Alzheimer hastalığı	
	Antimuskarinik ajanlara duyarlılık ↑	Antikolinerjik yan etkileri
Antikolinerjik ilaçlara bağlı deliryum [57]		olmayan veya en az olan
Kolinerjik nöron sayısında ↓ [53]		psikotrop ilaçların tercih edilmesi
Muskarinik (M1-M4) reseptörlerde ↓ [54]		
Nikotinik reseptörlerde ↓ [55]		
G protein kenetlenmesinde ↓ [56]		

TABLO 4: Yaşlanma ile serotonerjik sistemde gözlenen nörobiyolojik değişikliklerden örnekler.

Seratonerjik Sistem	Sonuç	Öneri
Kortikal 5-HT2A reseptörlerinde ↓ [59]	Antidepresan ilaçlara terapötik yanıtta	Antimuskarinik/otonomik
5-HT taşıyıcıda ↓ [60]	gecikme ve/veya ↓[19]	yan etkileri az olanların tercih edilmesi

Adrenerjik/Noradrenerjik Sistem: Noradrenerjik sistem, depresyon, anksiyete, panik bozukluğu, tik bozuklukları gibi hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır ve bu sistemde de yaşlanma ile birlikte bir fonksiyon azalması var gibi görünmektedir.[1] Adrenerjik sistem değerlendirildiğinde, alfa$_1$ adrenerjik reseptör aktivitesinde ve beta reseptör aracılı kardiak yanıtlarda bir azalma olduğu izlenmiştir.[17] Tablo 5'te adrenerjik/noradrenerjik sistemde yaşlılarda gözlenen bazı değişiklikler özetlenmiştir.[1]

Gabaminerjik Sistem: Bilindiği gibi psikiyatride yaygın olarak kullanılan hipnosedatif ilaçlar, hedef nöronun sitoplazma membranındaki GABA$_A$ reseptörü-klor kanalı kompleksi üzerindeki selektif bağlanma yerlerini aktive ederek etkilerini gerçekleştirirler. Gabaminerjik sistemde, ilaç etkisini değiştiren farmakodinamik olayların mekanizması çok açık değildir ancak, benzodiyazepinlerin sedatif etkilerine ve psikomotor bozukluklar şeklinde seyreden yan etkilerine duyarlılık artışı vardır.[14,19] Bu artışın bir nedeni, benzodiyazepinlerin klerensindeki azalma gibi görünse de, plazma konsantrasyonu değişmeksizin yaşlılarda duyarlılık artışı olduğu bilinmektedir.[66] Özellikle uzun yarıömürlü benzodiyazepinlerin (diazepam, flurazepam gibi) yerine kısa yarıömürlü olanların (lorazepam, alprazolam, oksazepam gibi), kısa sürelerle yaşlılarda kullanılması önerilir.[4] Tablo 6'da Gabaminerjik sistemdeki değişikliklerden bazıları görülmektedir.

Özetle, farmakokinetik ve farmakodinamik verilerden yola çıkarak, yaşlılarda psikotrop ilaç kullanımı için yaygın olarak verilen ortak mesaj "*düşük doz ile başlayıp, dozun yavaş olarak titre edilmesi*" şeklindedir.[1,9,10] Ancak buradan, "yaşlılarda ilaç dozunu daima düşük tutmalıdır" mesajı çıkmamalıdır. Önemli olan, bireyler için optimal dozu belirleyebilmek ve mümkün olduğunca etkililik ve yan etkiler konusunda hastayı yakından izleyebilmektir. Tablo 7'de, bazı önemli psikotrop ilaç grupları için, yaşlılarda gözlenebilecek artmış advers etkiler özetlenmiştir.

Polifarmasi, advers ilaç etkisi, uygunsuz ilaç kullanımı: Yaşlılarda birden fazla ilaç kullanımı oldukça yaygın bir uygulamadır. Türkiye'de 1433 yaşlı üzerinde yapılan bir çalışmada, 4 ve daha fazla ilaç kullanımının %38.2 olduğu izlenmiştir.[74] Yine ülkemizde, 70 yaş ve üzeri olan 1019 yaşlıda yapılan bir başka çalışmada ise santral sinir sistemi üzerine etkili ilaçların, en çok kullanılan ilaçlar sıralamasında %10.2'lik bir oran ile 4. sırada olduğu gösterilmiştir.[75] Gerek yaşlılıkta ilaç etkisinde gözlenen değişiklikler, gerek birden fazla ilaç kullanımı, gerekse ilaçlarla etkileşme potansiyeli fazla olan OTC kullanımı advers ilaç etkisi görülme sıklığını artırmaktadır.[18] Advers ilaç etkisi, yaşlılarda hastane başvurularının %5-28'inin oluşturmaktadır ve bunların %95'i aslında öngörülebilir, %50'si ise önlenebilirdir.[2] Advers ilaç etkilerinin %70-80'inin de ilaç konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir.[9] Yaşlılarda gözlenen advers etkilerin %20'sinin OTC kullanımına bağlı olduğu bildirilmiştir.[76] ABD'de advers ilaç etkisi ölüm nedenleri arasında 5-6. sırayı almaktadır.[77] Yaşlılarda, ilaç yan etkisine en çok neden olan ilaç grupları ise, opioid analjezikler, NSAİİ, antikolinerjikler, benzodiyazepinler, kardiovasküler ilaçlar, diğer santral sinir istemi üzerine etkili ajanlar ve kas gevşeticiler olarak tanımlanmıştır.[78] En çok advers ilaç reaksiyonu gözlenen psikotropik ilaçlar ise: (1) haloperidol, risperidon gibi antipsikotikler, (2) TAD (amitriptilin), (3) SSRI (paroksetin), (4) hipnotik ve anksiyolitikler (diaze-

TABLO 5: Yaşlanma ile noradrenerjik sistemde gözlenen nörobiyolojik değişikliklerden örnekler.

Adrenerjik/Noradrenerjik Sistem	Sonuç	Öneri
Noradrenerjik nöronlarda ↓	Beta reseptör yanıtında ↓ [65]	
Santral beta reseptör sayısında ↓, [61] değişmemiş veya ↑ [62]	Alfa$_2$ reseptör yanıtında ↓	Beta bloker ilaçlar (propranolol gibi)
İnsan lökositlerinde beta reseptör afinitesinde ↓ [63]	Beta bloker ilaçlarda doz gereksinimi artabilir.	ve klonidin yanıtında ↓
	Antidepresan ilaçlara terapötik yanıtta gecikme ve/veya ↓	
Alfa$_2$ reseptör sayısında ↓ [64]		
Beyindeki norepinefrin konsantrasyonunda ↓		

TABLO 6: Yaşlanma ile gabaminerjik sistemde gözlenen nörobiyolojik değişikliklerden örnekler.

Gabaminerjik Sistem	Sonuç	Öneri
GABA reseptörlerine bağlanmada fark yok [67]	Benzodiyazepinlere duyarlılık ↑	Benzodiyazepin dozunun azaltılması
GABA aracılı postsinaptik reseptör etkinliğinde ↑ [15]		Kısa yarıömürlü benzodiyazepinlerin tercih edilmesi
Klor kanalı permeabilitesinde ↑ [15]		
GABAerjik nöronlarda ↓ [68]		

pam), (5) opioid analjezikler ve kas gevşeticileridir.[19] Burada, lityumun tiazid diüretiklerle beraber kullanımında klerensinin azalabileceğini ve lityumun dozunun azaltılmasının önemli olduğunu hatırlatmakta fayda vardır.[3] Psikotrop ilaçlar ile, Tablo 7'de söz edildiği gibi gastrointestinal rahatsızlıklar, bilişsel fonksiyon bozuklukları, demans, ortostatik hipotansiyon ve düşme şeklinde istenmeyen reaksiyonlar meydana gelebilmektedir. Bunlar içerisinde özellikle ortostatik hipotansiyon ve düşme, kırıklar ve morbidite artışına yol açabildiğinden ayrıca önem taşımaktadır.[1,10,79] Yaşlılıkta gözlenebilen bu tip istenmeyen olaylar, hasta için seçilen psikotropik ilacın veya seçilen dozun uygunsuz olmasından kaynaklanıyor olabilir.[80,81] Uygunsuz ilaç kullanımı ile ilgili kriterler literatürde tanımlanmıştır.[82] Türkiye'de, yaşlılar üzerinde yapılan bir reçete çalışmasında, uygunsuz olarak en sık kullanılan ilaçlar reserpin (%23.7), dipiridamol (%21.8), antihistaminikler (%14.8), ve benzodiyazepinler (%10.9) olarak bulunmuştur.[75] Beers Kriterlerine göre yaşlılarda uygunsuz olabilecek psikotropik ilaçlar: hipertansiyon'da amfetaminler; kronik obstrüktif akciğer hastalığında hipnosedatifler; nöbet-epilepside klorpromazin, klozapin, tioridazin; benign prostat hiperplazisinde antikolinerjik etkili antidepresanlar; konstipasyonda TAD; senkop-düşme durumlarında uzun etkili benzodiyazepinler; kalpte ritm bozukluklarında TAD; uykusuzlukda desipramin, metilfenidat, MAO inhibitörleri ve SSRI grubu ilaçlar olarak tanımlanmıştır.[82]

Tedaviye uyum sorunu: Birçok çalışma, uzun süreli klinik problemlerde, yaşlıların tedaviye uyumsuzluğun %40-70 arasında değiştiğini göstermektedir.[1,83] İleri yaşlarda gözlenen sistemik hastalıkların görülme sıklığındaki artma ve bunların yarattığı sorunlar, ağrılar, birden fazla ilaç kullanımı (farklı endikasyonlar için, farklı sistemler üzerine etkili) ve bunun maliyeti, karmaşık ilaç protokolleri, ilaç tedavisine inancın yetersiz olması, ilaç-ilaç ya da ilaç-bitkisel ürün (herbal) etkileşmeleri, işitme-görme sorunları ve hekimle iletişim kurmada problemler, unutkanlıklar, fiziksel kapasitedeki yetersizliğe bağlı bağımsız hareket etme yeteneğinde azalma ve hekime geliş gidişlerin zorlaşması (ilaç tedavisinin gerektirdiği düzenli kontrolleri yaptıramama) gibi nedenler zaten yaşlı bireyler için başlı başına bir sorun iken; psikiyatrik hastalıkların ilaçla tedavisi, yaşlılığın da ötesinde, mental sorunların yol açtığı (demans, depresyon, bilişsel bozukluklar gibi) birçok başka sorunu da içinde barındırdığından tedaviye uyumsuzluk konusu ayrıca önem taşımaktadır.[1,4,9] Tedaviye uyumu artırmak için, düzenli bir hasta-hekim ve beraberinde hasta yakını-hekim iletişimi en can alıcı noktadır. İlaç tedavisi özelinde bu iletişimin olmazsa olmazı, hasta ve hasta yakınlarını, ilaçlar ve yan etkileri konusunda detaylı olarak bilgilendirmektir. Bu iletişim hastaların ilaç tedavisine olan inancını artırmak açısından da ayrıca önemlidir.

Sonuç: Geriatrik yaş grubunda psikotrop ilaçlar yaygın olarak kullanılmakta olmasına karşın, gerek yeni geliştirilmekte olan psikotrop ilaçlarla, gerekse ruhsatlandırılmış ilaçlarla yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Yaşlılıkta terapötik yanıtta ve yan etkilerde gözlenen farkların her birini öngörebilmek ve bunlara birer açıklama getirmek mümkün olmayabilir ancak, klinisyenlerin bu yaş grubunda ilaç yanıtında değişiklik yaratabilecek olan farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklardan haberdar olmaları ve buradan elde edilecek bilgiyi, iyi bir sentez ve yorum sürecinden sonra reçetelerine yansıtabilmeleri mümkündür. Bu da, yaşlılarda çok daha ciddi seyreden olası ilaç yan etkilerini azaltmada ve uygunsuz ilaç kullanımını önlemede faydalı olacaktır.

TABLO 7: Bazı psikotrop ilaç grupları için, yaşlılarda gözlenebilecek belirgin/artmış advers etkiler ve olası mekanizmalar.

İlaçlar	Yaşlılarda belirgin/artmış advers etki	Olası Mekanizma/lar	Kaynak
Uzun Etkili Benzodiyazepinler	Sedasyon	↑ duyarlılık	69, 4
Diazepam	Psikomotor bozukluk	↓ klerens	
Klordiazepoksid	Düşme	↑serum seviyeleri	
Klorazepat		↑ dağılım hacmi	
Prazepam			
Flurazepam			
Diğer Sedatif/Hipnotikler	Sedasyon	↑ duyarlılık	17
Fenobarbital	Psikomotor bozukluk		
Sekobarbital			
Narkotik analjezikler			
Morfin	Solunum depresyonu	↑serum seviyeleri	70
	Konfüzyon	↑ duyarlılık	
	Deliryum		
	Düşme		
Alkol	Uyuklama, sallanma	↑ duyarlılık	4
Beta blokürler	Kalp hızını yavaşlatıcı etkinin azalması	↓ duyarlılık	71
Antikolinerjikler	Ağız kuruluğu	↑ duyarlılık	17
	Kabızlık		
	İdrar retansiyonu		
Antidepresanlar			
SSRI	Bradikardi	↓ metabolizma	72
	Uygunsuz ADH salgılanması		
	Hiponatremi		73
TAD	Sedasyon		
(Özellikle amitriptilin, doksepin gibi)	Ortostatik hipotansiyon		
	Kalpte iletim bozuklukları	↑alfa1 blokaj etkisi	18
	Antikolinerjik etkiler	Muskarinik reseptör blokajı	
Antipsikotikler			
(Fenotiazinler ile daha fazla olmak üzere)	Ortostatik hipotansiyon	↑alfa1 blokaj etkisi	4
	Antikolinerjik etkiler	Muskarinik reseptör blokajı	19
	Ekstrapiramidal yan etkiler	↑ duyarlılık, ↓ dopamin	
Lityum	Bilişsel bozukluk	↓ klerens	
	Deliryum	↑ duyarlılık	
	Tremor		
	Kas rijiditesi		
	Kusma, diyare		
	Postüral hipotansiyon	Diüretik etki (diabetes insipitus)	1

KAYNAKLAR

1. Zubenko GS, Sunderland TS. Geriatric psychopharmacology: why does age matter?. Harv Rev Psychiatry 2000;7(6):311-33.
2. McLean AJ, Le Counter DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Rev 2004;56(2):163-84.
3. Katzung BG. Special Aspects of Geriatric Pharmacology, In: Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor (Eds): Basic and Clinical Pharmacology, 11th ed. Lange, USA, Mc Graw Hill; 2009. p.1037-45.
4. Debra Carroll: Principles of pharmacotheraphy in elderly patients. In: Virginia Poole Arcangelo and Andrew M. Peterson (Eds): Pharmacotherapeutics for advanced practice. A practical approach, 2nd ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p.55-65.
5. Geneva Briggs: Geriatric Issues. In: Ellis Quinn Youngkin, Kathleen B. Sawin, Jeanette F. Kissinger, Debra S. Israel (Eds): Pharmacotherapeutics. A primary care clinical guide. 2nd ed., New Jersey, Pearson Education; 2005. p.189-93.

6. United Nations. World Population Aging 2007, http://www.un.org./esa/population/publications/WPA2007/wpp2007.htm.Accessed 26 August 2007
7. Arslan S, Atalay A, Gökçe Kutsal Y. Yaşlılarda ilaç tüketimi. Türk Geriatri Dergisi 2000;3: 56-60.
8. Small GW. Geriatric Psychopharmacology. West J Med 1989;151(3):312-3.
9. Pollock BG, Forsyth CE, Bies RR. The critical role of clinical pharmacology in geriatric psychopharmacology. Clin Pharmacol Ther 2009; 85(1):89-93.
10. Howland RH. Prescribing psychotropic medications for elderly patients. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 2009;47(11):17-20. doi: 10.3928/02793695-20090930-06.
11. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of aging for rational drug theraphy. Eur J Clin Pharmacol 2008;64(2):183-99.
12. Milton JM, Smith IH, Jackson SH. Prescribing for older people. BJM 2008;336(7644):606-9.
13. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. Am J Geriatr Pharmacother 2004;2(4) :274-302.
14. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. Am J Geriatr Pharmacother 2007;5(3):263-303.
15. Catterson ML, Preskorn SH, Martin RL. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in geriatric psychopharmacology. Psychiatr Clin North Am 1997;20(1): 205-18.
16. Callahan AM, Fava M, Rosenbaum JF. Drug interactions in psychopharmacology. Psychiatr Clin North Am 1993;16(3):647-71.
17. ElDesoky ES. Pharmacokinetics-Pharmacodynamic crisis in the elderly. Am J Therapeutics 2007;14(5):488-98.
18. Yüksel N. Yaşlılık çağı psikofarmakolojisi, Yüksel N (Ed). Psikofarmakoloji, 3. baskı, Ankara, Nobel Kitabevi; 2007. s.403-15.
19. Roose SP, Pollock BG, Devanand DP. Treatment during late life. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB., Eds. Textbook of Psychopharmacology. 3rd ed., Washington: American Psychiatric Publihing; 2004. p.1083-108.
20. Evans MA, Triggs EJ, Cheung M, Broe GA, Creasey H. Gastric emptying rate in the elderly: implications for drug therapy. J Am Geriatr Soc 1981;29(5):201-5.
21. Wilkinson GR. The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans. Adv Drug Deliv Rev 1997;27(2-3):129-59.
22. Müller T, Erdmann C, Bremen D, Schmidt WE, Muhlack S, Woitalla D, et al. Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. Clin Neuropharmacol 2006;29(2):61-7.
23. Robertson DR, Wood ND, Everest H, Monks K, Waller DG, Renwick AG, et al. The effect of age on the pharmacokinetics of levodopa administered alone and in the presence of carbidopa. Br J Clin Pharmacol 1989;28(1):61-9.
24. Kleine TO, Hackler R. Age-related changes in the blood-brain barrier of humans. Neurobiol Aging 1994;15(6):763-4.
25. Skoog I, Wallin A, Fredman P, Hesse C, Aevarsson O, Karlsson I, et al. A population study on blood-brain barrier function in 85-year-olds: relation to Alzheimer's disease and vascular dementia. Neurology 1998;50(4): 966-71.
26. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. Drugs Aging 2001;18(11):837-51.
27. Le Couteur DG, McLean AJ. The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. Clin Pharmacokinet 1998;34(5): 359-73.
28. Liston HL, Markowitz JS, DeVane CL. Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. J Clin Psychopharmacol 2001;21(5):500-15.
29. Dorne JL, Walton K, Slob W, Renwick AG. Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: is the kinetic default uncertainty factor adequate?. Food Chem Toxicol 2002;40(11): 1633-56.
30. Schmucker DL. Aging and the liver: an update. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1998;53(5): B315-20.
31. Pollock BG, Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, Altieri LP, Perel JM. Prospective cytochrome P450 phenotyping for neuroleptic treatment in dementia. Psychopharmacol Bull 1995;31(2): 327-31.
32. Bies RR, Feng Y, Lotrich FE, Kirshner MA, Roose S, Kupfer DJ, et al. Utility of sparse concentration sampling for citalopram in elderly clinical trial subjects. J Clin Pharmacol 2004;44(12):1352-9.
33. Feng Y, Pollock BG, Coley K, Marder S, Miller D, Kirshner M, et al. Population pharmacokinetic analysis for risperidone using highly sparse sampling measurements from the CATIE Study. Br J Clin Pharmacol 2008;66(5): 629-39.
34. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. Am J Psychiatry 1992;149(5):587-95.
35. Bennett WM. Geriatric pharmacokinetics and the kidney. Am J Kidney Dis 1990;16(4):283-8.
36. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). Clin Pharmacokinet 1991; 21(3):165-77.
37. Smith EG. Lithium dosing schedule and renal insufficiency. J Clin Psychiatry 2005;66(3): 396-7.
38. Esengen S, Seçkin U, Borman P, Bodur H, Kutsal YG, Yücel M. Drug consumption in a group of elderly residents of a nursing home: relationship to cognitive impairment and disability. Am Med Dir Assoc 2000;1(5):197-201.
39. Kerry RJ, Owen G, Michaelson S. Possible toxic interaction between lithium and piroxicam. Lancet 1983;1(8321):418-9.
40. Cockroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16(1):31-41.
41. Tierney J. Practical issues in geriatric psychopharmacology. J Indian Med Assoc 1999; 97(4):145-7.
42. Toornvliet R, van Berckel BN, Luurtsema G, Lubberink M, Geldof AA, Bosch TM, et al. Effect of age on functional P-glycoprotein in the blood-brain barrier measured by use of (R)-[(11)C]verapamil and positron emission tomography. Clin Pharmacol Ther 2006;79(6): 540-8.
43. Marti Masso JF, Poza JJ. Drug-induced or aggravated parkinsonism: Clinical signs and the changing pattern of implicated drug. Neurologia 1996;11(1):10-5.
44. McGeer EG. Neurotransmitter systems in aging and senile dementia. Prog Neuropsychopharmacol 1981;5(5-6):435-45.
45. Morgan DG, May PC, Finch CE. Dopamine and serotonin systems in human and rodent brain: effects of age and neurodegenerative disease. J Am Geriatr Soc 1987;35(4):334-45.
46. Oreland L, Gottfries CG. Brain and brain monoamine oxidase in aging and in dementia of Alzheimer's type. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1986;10(3-5):533-40.
47. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Gur RC, Gatley J, et al. Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging. Ann Neurol 1998;44(1):143-7.
48. Zhang X. Cholinergic activity and amyloid precursor protein processing in aging and Alzheimer's disease. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2004;3(2):137-52.
49. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. Arch Gen Psychiatry 2003;60(2):198-203.
50. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. J Am Geriatr Soc 2008;56(7):1333-41.
51. Rossor MN, Iversen LL, Johnson AJ, Mountjoy CQ, Roth M. Cholinergic deficit in frontal cerebral cortex in Alzheimer's disease is age dependent. Lancet 1981;2(8260-61):1422.

52. Court JA, Perry EK, Johnson M, Piggott MA, Kerwin JA, Perry RH, et al. Regional patterns of cholinergic and glutamate activity in the developing and aging human brain. Brain Res Dev Brain Res 1993;74(1):73-82.
53. Davies P, Maloney AJ. Selective loos of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease (letter) Lancet 1976;2(8000):1403.
54. Tayebati SK, Di Tullio MA, Amenta F. Age-related changes of muscarinic cholinergic receptor subtypes in the striatum of Fisher 344 rats. Exp Gerontol 2004;39(2):217-23.
55. Flynn DD, Mash DC. Characterization of L-[3H]nicotine binding in human cerebral cortex: comparison between Alzheimer's disease and the normal. J Neurochem 1986;47(6):1948-54.
56. Cutler R, Joseph JA, Yamagami K, Villalobos-Molina R, Roth GS. Area specific alterations in muscarinic stimulated low Km GTPase activity in aging and Alzheimer's disease: implications for altered signal transduction. Brain Res 1994;664(1-2):54-60.
57. Tune LE, Bylsma FW. Benzodiazepine-induced and anticholinergic-induced delirium in the elderly. Int Psychogeriatr 1991;3(2):397-408.
58. Yuan Y, Tsoi K, Hunt RH. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: Confusion or confounding? Am J Med 2006;119(9):719-27.
59. Baeken C, D'haenen H, Flamen P, Mertens J, Terriere D, Chavatte K, et al. 123I-5-I-R91150, a new single-photon emission tomography ligand for 5-HT2A receptors: influence of age and gender in healthy subjects. Eur J Nucl Med 1998;25(12):1617-22.
60. Marcusson J, Oreland L, Winblad B. Effect of age on human brain serotonin (S-1) binding sites. J Neurochem 1984;43(6):1699-705.
61. Greenberg LH, Weiss B. Beta-Adrenergic receptors in aged rat brain: reduced number and capacity of pineal gland to develop supersensitivity. Science 1978;201(4350):61-3.
62. Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M, et al. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT2 and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. Arch Gen Psychiatry 1990;47(11):1038-47.
63. Feldman RD, Limbird LE, Nadeau J, Robertson D, Wood AJ. Alterations in leukocyte beta-receptor affinity with aging. A potential explanation for altered beta-adrenergic sensitivity in the elderly. N Engl J Med 1984; 310(13):815-9.
64. Sastre M, García-Sevilla JA. Density of alpha-2A adrenoceptors and Gi proteins in the human brain: ratio of high-affinity agonist sites to antagonist sites and effect of age. J Pharmacol Exp Ther 1994;269(3):1062-72.
65. Vestal RE, Wood AJ, Shand DG. Reduced beta-adrenoceptor sensitivity in the elderly. Clin Pharmacol Ther 1979;26(2):181-6.
66. Bertz RJ, Kroboth PD, Kroboth FJ, Reynolds IJ, Salek F, Wright CE, et al. Alprazolam in young and elderly men: sensitivity and tolerance to psychomotor, sedative and memory effects. J Pharmacol Exp Ther 1997;281(3): 1317-29.
67. Sundman I, Allard P, Eriksson A, Marcusson J. GABA uptake sites in frontal cortex from suicide victims and in aging. Neuropsychobiology 1997;35(1):11-5.
68. Allen SJ, Benton JS, Goodhardt MJ, Haan EA, Sims NR, Smith CC, et al. Biochemical evidence of selective nerve cell changes in the normal ageing human and rat brain. J Neurochem 1983;41(1):256-65.
69. Reidenberg MM, Levy M, Warner H, Coutinho CB, Schwartz MA, Yu G, et al. Relationship between diazepam dose, plasma level, age, and central nervous system depression. Clin Pharmacol Ther 1978;23(4):371-4.
70. Caracci G. The use of opioid analgesics in the elderly. Clinical Geriatrics 2003;11:18-21.
71. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. Br J Clin Pharmacol 2004;57(1):6-14.
72. Barak Y, Swartz M, Levy D, Weizman R. Age-related differences in the side effect profile of citalopram. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27(3):545-8.
73. Kirby D, Ames D. Hyponatremia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patient. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16:484-93.
74. Gokce Kutsal Y, Barak A, Atalay A, Baydar T, Kucukoglu S, Tuncer T, et al. Polypharmacy in the elderly: a multicenter study. J Am Med Dir Assoc 2009;10(7):486-90.
75. Ay P, Akici A, Harmanc H. Drug utilization and potentially inappropriate drug use in elderly residents of a community in Istanbul, Turkey. Int J Clin Pharmacol Ther 2005;43(4):195-202.
76. Chutka D, Takahashi P, Hoel R. Inappropriate medications for elderly patients. Mayo Clinic Proceedings 2004;79(6):829.
77. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of advers drug reactions in hospitalized patients: a meta analysis of prospective studies. JAMA 1998;279(15):1200-5.
78. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, Lindblad CI, Pieper CF, Sloane RJ, et al. Adverse Drug Reaction Risk Factors in Older Outpatients. Am J Ger Pharmacotherapy 2003;1(2):82-9.
79. Leipzig R, Cumming R, Tinetti M. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis: Psychotropic drugs. J Am Geriatric Soc 1999;47(1):30-9.
80. Mort JR, Aparasu RR. Prescribing of psychotropics in the elderly: why is it so often inappropriate? CNS Drugs 2002;16:99-109.
81. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C. Inappropriate prescribing in geriatic patients. Curr Psychiatry Rep 2008;10(1):37-43.
82. Beers MH. Explicit criteria for determining in inappropriate medication use by the elderly. Arch Intern Med 1997 28;157(14):1531-6.
83. Dolder CR, Lacro JP, Jeste DV. Adherence to antipsychotic and nonpsychiatric medications in middle-aged and older patients with psychotic disorders. Psychosom Med 2003;65(1): 156-62.