

YAŞLIDA AKILCI İLAÇ KULLANIMI, BİRİNCİ BASAMAĞA ÖNERİLER

Prof. Dr. Sibel Ülker Göksel

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Bir hastalık olarak kabul edilmemesine rağmen yaşlılık, 65 yaş ve üstündeki bireylerin organizma verimliliğinde düşüş ve çevreye uyum sağlama yeteneğinde göreceli bir azalma sürecidir. İlerleyen yaşla birlikte hastalıkların görülme sıklığında artış meydana gelir; 65 yaş üstündeki bireylerin % 90'ında 1, %35'inde 2, %23'ünde 3, %15'inde ise 4 veya daha fazla kronik hastalığın bir arada olduğu bilinmektedir.

Tedavide en az bir gereksiz ilaç bulunması veya klinik olarak gerekli olan miktardan fazla ilaç kullanılması durumunda "polifarmasi"den (çoklu ilaç kullanımı) söz edilir. Kronik hastalık tedavisi, fonksiyonel kapasitenin korunması, özellikle eklem-kemik kaynaklı ağrıların kontrolü ve bakım evleri dışında barınabilmenin sağlanması gibi çeşitli nedenlerle yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı genç popülasyona oranla daha yüksektir. Morbiditenin artışı yanında hastanın farklı doktorlara giderek çok sayıda reçete alması, doktorların fazla sayıda ilaç yazmaya eğilimli olmaları, hastaların fazla ilaç beklentilerinin olması, yaşlılarda tanıdan ziyade semptomaya yönelik olarak ilaç kullanılması, doktorların eski ilacı kesip yeni ilaca başlama eğiliminin olması, hastanın veya doktorun tercihi olarak kullanılan ilaçların otomatik olarak tekrar yazılması, çok sayıda reçetesiz ilaç satılması ve hekimin bundan haberdar olmaması, yaşlı hastaların aile bireylerinden veya çevreden ilaç olarak kullanma eğiliminin olması gibi bir çok faktörden ötürü yaşlılarda polifarmasi eğilimi yüksektir.

Çoklu ilaç kullanımı yaşlıda advers ilaç reaksiyonu oluşma riskini artırır; sonuçta gerek oluşan yan etkilerin yaşlıya verdiği sıkıntılar, gerekse karmaşık doz şemalarının pratik olarak uygulanmasındaki zorluklar tedaviye uyuncun azalmasına neden olur. Kullanılan ilaçların yan etkilerinin ortaya çıkması, ilaçların birbirinin etkisini artırması veya engellemesi ve kullanılan ilaçların halen var olan başka hastalıkları alevlendirmesi sonuçta yaşlılarda ilaç kullanımına bağlı

hastaneye yatışlarda artışa ve beraberinde çeşitli sosyal ve ekonomik sorunlara neden olur.

Yaşlanmaya Bağlı Farmakolojik Değişiklikler

Genel olarak genç erişkinlik döneminden itibaren ana organ sistemlerinin çoğunda fonksiyonel kapasitede bir düşüş dikkati çeker ve bu düşüş bazı ilaçların farmakokinetiğinde değişikliklere yol açar. Farmakokinetik değişikliklere ek olarak yaşlıda birlikte seyreden diğer hastalıklar da ilaçlara verilen yanıtta, yani farmakodinamik parametrelerde değişikliklere neden olur. İlaçların farmakolojik özelliklerinde yaşlanmayla meydana gelen değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Farmakokinetik Değişiklikler

Emilim: Yaşa bağlı villus atrofi sonucu barsakta emilim yüzeyinin azalması başta olmak üzere Tablo 1'de görülen değişiklikler olmasına rağmen genel olarak ilaç emiliminde önemli bir bozulma olmamaktadır, dolayısıyla emilim en az etkilenen farmakokinetik parametredir. Ancak yaşlanmayla ortaya çıkan bazı durumlar ilaçların emilim hızını değiştirebilir. Bu durumlar arasında beslenme alışkanlığının değişmesi ve antasidler, laksatifler, kompozisyonunda antikolinergik veya klasik antihistaminergik ilaç içeren antigripal preparatlar gibi reçetesiz satılan tezgah üstü (OTC, over-the-counter) ilaçların tüketiminde artış sayılabilir.

Dağılım: Emilime oranla dağılım düzeyinde klinik öneme sahip değişiklikler daha fazla olmaktadır. Dolaşımda zayıf asidik ilaçları bağlayan serum albumini düzeylerinde azalma olması serbest ilaç düzeylerinin daha yüksek olmasına neden olur, bu nedenle warfarin, aspirin, fenitoin gibi zayıf asidik yapıda olup proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçların yaşlıdaki dozu genç erişkinden farklıdır. Ayrıca vücut sıvılarının bileşiminde yaşa bağlı meydana gelen değişiklikler ilaçların dağılım hacmini etkiler ve dolayısıyla

ilaçların yarı ömrü ve etki süreleri değişir. Toplam vücut suyunun ve yağsız vücut kitlesinin azalması sonucu digoksin, lityum, alkol gibi dağılım hacmi dar olan ilaçlarda kan konsantrasyonu artar, sonuçta terapötik aralığı zaten dar olan bu tür ilaçların yaşlıda etkisi ve dolayısıyla toksisite potansiyeli de artar. Örneğin bu durum kalp yetmezliği olan yaşlı bir hastada digoksinin yükleme dozunun azaltılmasını gerektirebilir. Diğer taraftan çoğu psikotrop ilaçta olduğu gibi vücutta yağ dokuda dağılan ilaçların geriatrik hastalarda dağılım hacmi genişlemiştir ve ilerleyen yaşla böbrek fonksiyonlarındaki azalma sonucu ilaç klirensinin de bozulmuş olması nedeniyle bu tür ilaçlarda yarı ömür uzar.

Metabolizma: Karaciğerin ilaç metabolizma kapasitesi yaşa bağlı olarak çok değişmez, ancak sadece bazı ilaçların hepatik klirensinde yavaşlama söz konusudur (Tablo 1). Yaşlanmaya bağlı esas değişiklikler mikrozomal enzimler tarafından gerçekleştirilen faz I reaksiyonlarda (oksidasyon, indirgenme, hidroliz) olur, konjugasyon gibi faz II reaksiyonların gerçekleştirilmesinde bir değişiklik söz konusu değildir. Bu nedenle klordiazepoksid, diazepam, klorazepat, prazepam gibi benzodiazepinler oksidatif metabolizmaya uğradıklarından yaşlılıkta bu ilaçların hepatik klirensi azalmıştır, yarı ömürleri uzar. Oysa oksazepam, lorazepam, temazepam gibi konjugasyonla hepatik eliminasyona uğrayan benzodiazepinlerde bu durum söz konusu değildir. Hepatik klirensindeki değişiklikler bazı ilaçlar için karaciğer kan akımında azalmadan kaynaklanmaktadır, bunlar arasında özellikle karaciğerden ilk geçişte yüksek oranda metabolize olan propranolol gibi β -blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, imipramin gibi trisiklik antidepresanlar, major trunkilizanların çoğu, nitratlar ve lidokain gibi ilaçlar sayılabilir.

Diğer taraftan ilerleyen yaşla birlikte karaciğerin alkol, viral hepatitler gibi hasar oluşturuca tehditlere karşı rejenerasyon kapasitesi azalmıştır. Ayrıca yaşlıda malnutrisyon veya kalp yetmezliği gibi hepatik fonksiyonları etkileyebilecek hastalık görülme sıklığı da artmıştır. Bu nedenle yakın geçmişte karaciğer hastalığı geçirmiş olan, belirgin nutrisyonel eksikliği bulunan veya kalp yetmezliği olan yaşlı bir bireyde primer olarak karaciğerden atılan ilaçlar kullanılırken dikkatli olmak gerekir.

Atılım: Yaşa bağlı değişikliklerden en fazla etkilenen farmakokinetik parametre atılımdır. İlaçları vücuttan uzaklaştırılmasında temel rolü oynayan organ böbrektir ve renal fonksiyonel kapasitede yaşa bağlı olarak hem glomerüler hem de tübüler düzeyde gerileme meydana gelir. Her ne kadar bireyler arası varyasyon söz konusu ise de renal fonk-

siyonların azalma olasılığı yaşlı hastalarda ilaç dozunun ayarlanmasında önemli bir klinik sorundur. Primer olarak hem kendisi hem de aktif metabolitleri böbreklerden atılan ilaçların vücuttan uzaklaştırılmaları yavaşlar, yarı ömürleri (dolayısıyla etki süreleri) uzar ve kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmış olan ilacın yüksek kan konsantrasyonuna çıkması (olasılıkla toksik) riski artar. Bu durumda ilaç dozu ayarlanırken kreatinin klirensi ve plazma ilaç konsantrasyonu değerleri dikkate alınmalıdır. Kreatinin klirensinin hesaplanmasında Cockcroft-Gault denklemi kullanılır:

$$\text{Kreatinin klirensi ml/dak} = \left[\frac{\text{vücut ağırlığı kg} \times (140 - \text{yaş})}{\text{[serum kreatinini mg/dl]} \times 72} \right]$$

Kadınlar için hesaplanırken denklemde bulunan değer 0.85 ile çarpılır.

Hastanın böbrek fonksiyonları %30'dan fazla azaldıysa ve kreatinin klirensi 30 ml/dak altına iniyse mutlaka doz ayarlanması gereklidir. Bu durum özellikle terapötik aralığı dar olan ve primer olarak böbreklerden atılan asetazolamid, amantadin, aminoglikozid antibiyotikler, digoksin, dizopramid, lityum, klorporpamid, prokainamid, sefalosporinler, simetidin gibi ilaçlar için önemlidir.

Farmakodinamik Değişiklikler

İlerleyen yaşla birlikte hedef organlardaki farmakodinamik yanıt farklılıklarından ötürü ilaçlara karşı bir duyarlılık meydana gelir. Zeminde yatan hastalık varlığı ve beklenen fizyolojik değişikliklere ek olarak yaşlıdaki yanıt farklılıklarının nedenleri arasında asetilkolin, dopamin, ve serotonin gibi nörotransmitterlerde azalma, monoamin oksidazın enzimatik yıkımında azalma, kan basıncını düzenleyen homeostatik baroreseptör refleksi yanıtta ve duyarlılıkta azalma, β -adrenerjik reseptör yanıtında azalma ve ağrıya toleransta artış gibi faktörler sayılabilir. Bu faktörler esas olarak yaşlıda kardiyovasküler sistemde ve santral sinir sisteminde yaşa bağlı farmakodinamik değişikliklere yol açar.

Kardiyovasküler sistem ilaçlarına verilen yanıtta değişiklikler: Baroreseptör refleksi mekanizmanın duyarlılığını yitirmesi antihipertansif ajanlarla tedavi edilmekte olan yaşlılarda postural hipotansiyonun sıklıkla ortaya çıkmasına neden olur. Özellikle güçlü vazodilatör etki oluşturan prazosin gibi α_1 -adrenerjik reseptör blokerleri; hidralazin, minoksidil gibi direkt vazodilatörler ve rezperin, guanetidin gibi adrenerjik nöron blokerleri kullanılırken bu durum dikkate alınmalı ve hasta ortostatik hipotansiyon olasılığına karşı uyarılmalıdır.

Tablo 1. İlaçların farmakolojik özelliklerinde yaşa bağlı değişiklikler

Farmakolojik Parametre	Yaşa Bağlı Değişiklik	Etkilenen İlaçlar	Klinik Önemi
Emilim	Emilim yüzeyinde azalma Tükrük salgısının azalması Splanik kan akımında azalma Gastrik pH artışı Gastrik boşalma hızında yavaşlama Gastrointestinal motilitede azalma		Zayıf
Dağılım	Toplam vücut suyunda azalm Yağsız vücut kitlesinde azalma Yağ dokuda artış	Diazepam Midazolam Alkol	Anlamli
	Serum albumin düzeyinde azalma Proteinlere bağlanmada değişiklikler	Fenitoin Warfarin İmipramin	
Metabolizma	Karaciğer kan akımında azalma Karaciğer enzim aktivitesinde azalma Enzimlerin indüklenme özelliklerinde azalma	Labetalol Metoprolol Propranolol Nifedipin Verapamil Lidokain Nitratlar Morfin İmipramin Nortriptilin Lidokain Fosinopril Teofilin	Zayıf
Atılım	Renal kan akımında azalma Glomerüler filtrasyon hızında azalma Tübüler sekresyon fonksiyonlarında azalma	ADE inhibitörleri Amantadin Gentamisin Klorpropamid Metformin Simetidin Ranitidin Furosemid Prokainamid	Anlamli
Doku duyarlılığı	Reseptör sayısında ve afinitesinde azalma Hücre içi sinyal iletiminde rol alan ikinci ulak sistemlerin fonksiyonlarında azalma HücreSEL ve nükleer yanıtlarda azalma		Anlamli

β -adrenerjik reseptör yanıtında azalma nedeniyle propranolol (β -adrenerjik reseptör blokeri) ve izoproterenol/izoprenalin (β -adrenerjik reseptör uyarıcısı) gibi ilaçlara yanıt azalmıştır. β -reseptör duyarlılığının azalması ve katekolamin düzeyinin artması yaşlılarda sistolik kan basıncını yükseltir. Hipertansiyon tedavisinde β -blokerlerin etkililiği yaşlı hastalarda, genç hastalara göre daha azdır ve yaşlılarda başka bir hastalık bulunmağı durumunda hipertansiyon tedavisinde β -bloker ajanların ilk seçenek ilaçlar olmaması gerektiği vurgulanmaktadır.

Yaşlıda hipovolemi, kardiyak "output"un azalması, renal kan akımının azalması ve diüretik tedavi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive eder. Esansiyel hipertansiyonun tedavisi için kullanılan antiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri ile bu sistemin bloke edilmesi baroreflaks mekanizmasında yetersizliğe ve kısmen bradikinin birikimine bağlı olarak tedavinin başlangıcında ciddi hipotansiyona neden olabilir. Ayrıca yaşlı hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine etkili antihipertansif ajanlar hipertansiyon tedavisinde daha az etkilidir.

Yaşlılarda, farmakokinetik değişikliklere ek olarak K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması oral antikoagülan olan warfarinin duyarlılığın artmasına yol açar, yaşlı bireylerde warfarinle antikoagulan tedaviye düşük dozda başlanması ve hedeflenen INR düzeyine ulaşmaya kadar dozun kademeli ve yavaş olarak artırılması uygundur.

Santral sistem sistemi ilaçlarına verilen yanıtta değişiklikler: Geriatrik hastalarda rutin olarak reçete edilen bir çok ilacın santral sinir sisteminde ya terapötik etkileri vardır veya yan etki taşır. Gözlenen etkinin ilaç etkililiğinden mi, advers etkilerden mi yoksa zemindeki hastalığın progresyonundan mı kaynaklandığının dikkatli bir monitorizasyonla ayırt edilmesi gerekir. İlerleyen yaşla birlikte yaşanan beyinde aktif nöron sayısı azalır, bazı beyin bölgeleri atrofiye uğrayabilir, beyin kan akımı ve oksijen tüketimi azalır, serebrovasküler rezistans artar, kognitif ve davranışsal fonksiyonları düzenleyen inhibitör ve eksitör nöronlar arasındaki denge bozulur. En tipik örneklerden biri kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynayan kolinerjik nöronların ve reseptörlerin yaşlılarda azalmasıdır. Bunun sonucunda antikolinerjik özelliklere sahip aşağıdaki ilaçlar yaşlılarda konfüzyona yol açabilir.

Antispazmodikler	Belladon alkaloidleri, disiklomin, propantelin
Antiparkinsonien ilaçlar	Benzotropin, triheksifenidil
Klasik antihistaminikler	Difenhidramin, klorfeniramin
Antiemetikler	Prometazin
Trisiklik antidepresanlar	Amitriptilin, imipramin
Antiarritmikler	Kinidin, dizopramid
Nöroleptikler	Klorpromazin, tioridazin, haloperidol, loksapin
Hipnotikler	Hidroksizin
Opioid analjezikler	Meperidin, morfin
Bronkodilatörler	İpratropium bromür, tiotropium
Tezgah-üstü ilaçlar (OTC)	Antidiyareikler, soğuk algınlığı ilaçları, doksilamin

Yaşlıda sedatif-hipnotik ilaçlara verilen yanıt da artmıştır. Bu nedenle yaşlıda bu ilaçlarla tedaviye normal erişkin dozunun 1/3'ü veya yarısı ile başlanmalıdır, veya ilaç erişkin dozunda uygulanacaksa doz aralıkları açılmalıdır. Beklenen yanıt alınmadığında tekrarlayan doz uygulamalarından kaçınmak gerekir. Sedatif-hipnotik olarak en çok kullanılan ilaçlar benzodiazepinlerdir; bu grup içinde yaşlıda daha çok kısa etkili, aktif metaboliti olmayan oksazepam, lorazepam ve temazepam gibi türevler tercih edilir. Ancak triazolam başta olmak üzere temazepam, lorazepam ve flurazepam gibi kısa etkili benzodiazepinlerle tedavide anterograd amnezi görülme riskinin olduğu dikkate alınmalıdır.

Yaşlıda Advers İlaç Reaksiyonları

Advers ilaç reaksiyonları en yaygın iyatrojenik olaylardır ve yaşlıda polifarmasinin en çok beklenen sonucudur. Hastanede yatan 80 yaş üstü hastalarda görülme sıklığı % 25'lere kadar yükselir, 65 yaş üstü hastalarda hastaneye başvuru nedenlerinin %3-10'unu advers ilaç reaksiyonları oluşturur. Semptomlar genellikle nonspesifik olduğundan ve pek çok hastalığı çağırırdığından genellikle advers ilaç reaksiyonu tanısı konmaz veya ihmal edilir. Bu nedenle hastaların ve yakınlarının/bakıcılarının bu konuda eğitilmeleri ve farkındalıklarının artırılması önemlidir.

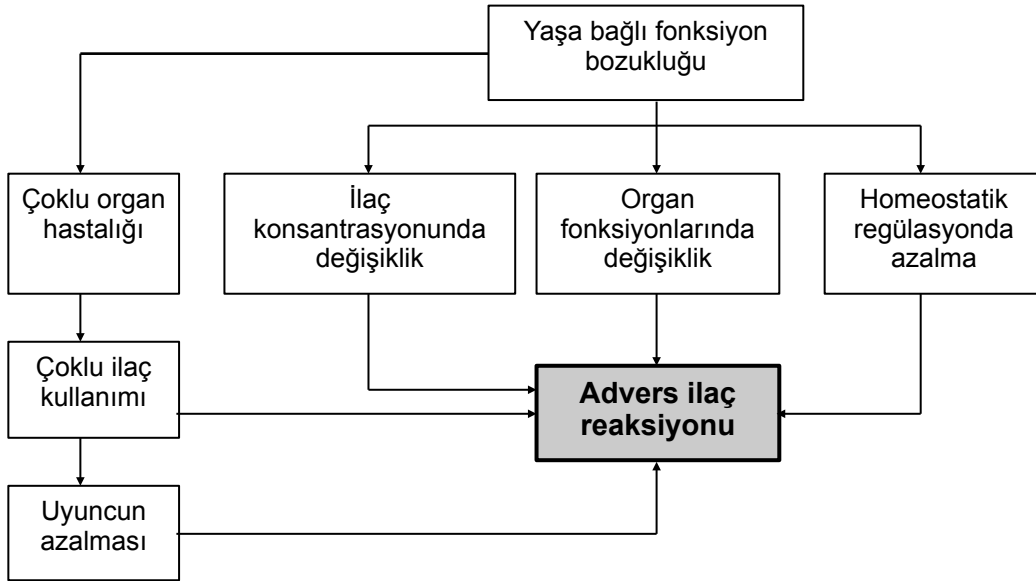
Yaşlıda advers ilaç reaksiyonu sıklığının yüksek olmasının en temel nedenlerinden birisi ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde yaşa bağlı değişiklikler olabileceğini hekimlerin dikkate almamalarıdır (Şekil 1). Bazen bir ilaç yan etkisi başka bir ilaçla tedavi edilir, bu durum

polifarmasiyi doğurur ve advers ilaç etkileşmesi olasılığını artırır. Polifarmasi sorunu birden fazla hekime gidilerek daha da tetiklenir. Yaşlıdaki klinik tabloya birden fazla hekimin müdahalesi söz konusuysa hastanın kendi yaptığı veya takip eden hekiminin tuttuğu tıbbi kayıtlar önemli hale gelir.

Tehlikeli advers ilaç etkileşmelerinin en sık rastlanan türleri aşağıda belirtilmiştir:

- Proteinlere yüksek oranda bağlanan bir ilacın benzer özellikteki diğer ilacı proteinlere bağlanma bölgesinden uzaklaştırması sonucu meydana gelen etkileşme ®

güçlü farmakolojik etkilere sahip "gizli" ajanlar bulunmaktadır. Bu ajanlardan birisi olan antihistaminikler oldukça güçlü sedatif etki yapabilir, mental performansı bozabilir; antikolinergik etki taşır, özellikle benign prostat hipertrofinin zaten var olabileceği yaşlı erkek hastada üriner retansiyona yol açabilir; dar açılı glokom olan yaşlıda glokomu tetikleyebilir. Anti-iskemik etki için düşük doz aspirin alan yaşlıda *Gingko biloba* veya sarımsak ekstresi içeren bitkisel bir ürün kullanımı beklenmedik kanamalarla sonuçlanabilir.



Şekil 1. Yaşlılarda advers ilaç reaksiyonlarını tetikleyen faktörler.

En tipik örneği atriyal fibrilasyon veya venöz tromboz nedeniyle warfarin kullanan hastalarda gözlenen ilaç-ilaç veya ilaç-gıda etkileşmeleridir (Tablo 2)

- Karaciğerde metabolizmanın inhibisyonu veya indüksiyonu ® Primer olarak sitokrom P450 sistemiyle metabolize edilen ilaçlar arasında önemli bir etkileşmedir. En tipik örneği sitokrom P 450 inhibitörü olan simetidin'dir. Yaşlıda gastrointestinal rahatsızlıklardan ötürü çok sık reçete edilir, yan etki insidansı zaten yüksektir (konfüzyon, konuşma bozuklukları gibi). Aynı zamanda fenitoin, warfarin, β -blokerler gibi ilaçların hepatik metabolizmasını da inhibe ederek yaşlıda toksisite potansiyellerini artırır (Tablo 2).
- Farklı ilaçların kan basıncı veya mental fonksiyonlar (psişe, bilinç düzeyi gibi) üstünde additif etkileşmesi

Yaşlıda advers ilaç reaksiyonu sıklığının yüksek olmasında hastaların da kısmen payı olabilir, çünkü özellikle yaşlı popülasyonda hekime bildirilmeden OTC ilaç ve ilaç olarak değerlendirilmeyen çeşitli bitkisel ürünlerin kullanımı yaygındır. OTC ilaçların ve bitkisel ürünlerin çoğunun içinde

Yaşlıda aşağıdaki semptomların varlığında ilaç yan etkisi de mutlaka değerlendirilmelidir:

- Huzursuzluk
- Bulantı-kusma
- Sık sık düşme
- Depresyon
- Deliryum
- Kabızlık
- Ekstrapiramidal sendromlar

Tablo 2. Yaşlılarda en sık rastlanan ve tehlikeli olabilecek advers ilaç reaksiyonları

İlaç	Advers Reaksiyon
<i>ANALJEZİKLER</i>	
Nonsteroidal antiinflamtuvar ilaçlar	Gastrik iritasyon ve ülserler, kronik kan kaybı, anemi
Narkotik analjezikler	Konstipasyon
<i>ANTİBİYOTİKLER</i>	
Aminoglikozidler	Böbrek yetmezliği, işitme kaybı
Diğer antibiyotikler	Diare
<i>ANTİPARKİNSONİYEN İLAÇLAR</i>	
Dopaminerjik ajanlar (bromokriptin, lisurid)	Bulantı, deliryum, hallüsinasyonlar, postural hipotansiyon
Antikolinergikler (biperiden, triheksifenidil)	Ağız kuruluğu, konstipasyon, üriner retansiyon, deliryum
<i>KARDİYOYASKÜLER İLAÇLAR</i>	
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	Öksürük, böbrek fonksiyonlarında bozulma
Antiarritmikler	Pulmoner toksisite, bradikardi, hipotansiyon (amiodaron); diare (kinidin); üriner retansiyon (dizopiramid)
Antikoagülanlar	Kanama
Antihipertansifler	Hipotansiyon
Kalsiyum kanal blokerleri	Miyokard kontraktilitesinde azalma, ödem, konstipasyon
Diüretikler	Dehidratasyon, hiponatremi, hipokalemi, inkontinans
Digoksin	Aritmiler, bulantı, anoreksi
Nitratlar	Hipotansiyon
Statinler	Miyopati, hepatotoksisite
<i>HİPOGLİSEMİK AJANLAR</i>	
İnsülin	Hipoglisemi
Oral hipoglisemikler	Ödem (glitazonlar); diare (metformin)
<i>ALT ÜRİNER SİSTEM İLAÇLARI</i>	
Antimuskarinikler	Ağız ve göz kuruluğu
α-blokerler	Postural hipotansiyon
<i>PSİKOTROP İLAÇLAR</i>	
Antidepresanlar	Bulantı, kusma, diare, ajitasyon, seksüel disfonksiyon, antikolinergik yan etkiler (ağız kuruluğu, konstipasyon, üriner retansiyon, deliryum)
Antipsikotikler	Sedasyon, hipotansiyon, ekstrapiramidal hareket bozuklukları Bulantı, diare
Kolinesteraz inhibitörleri	Halsizlik, tremor, bulantı, deliryum
Lityum	Aşırı sedasyon, deliryum, yürüme bozuklukları ve düşme
Sedatif-hipnotikler	
<i>DİĞERLERİ</i>	
Bifosfonatlar (alendronat, risedronat)	Özofagusta ülserasyon
Teofilin, aminofilin	Gastrik iritasyon, aritmiler
Karbamazepin	Anemi, hiponatremi, nötropeni
Simetidin	Mental durum değişiklikleri
Terbutalin	Tremor

Yaşlıda Akılcı İlaç Kullanımı

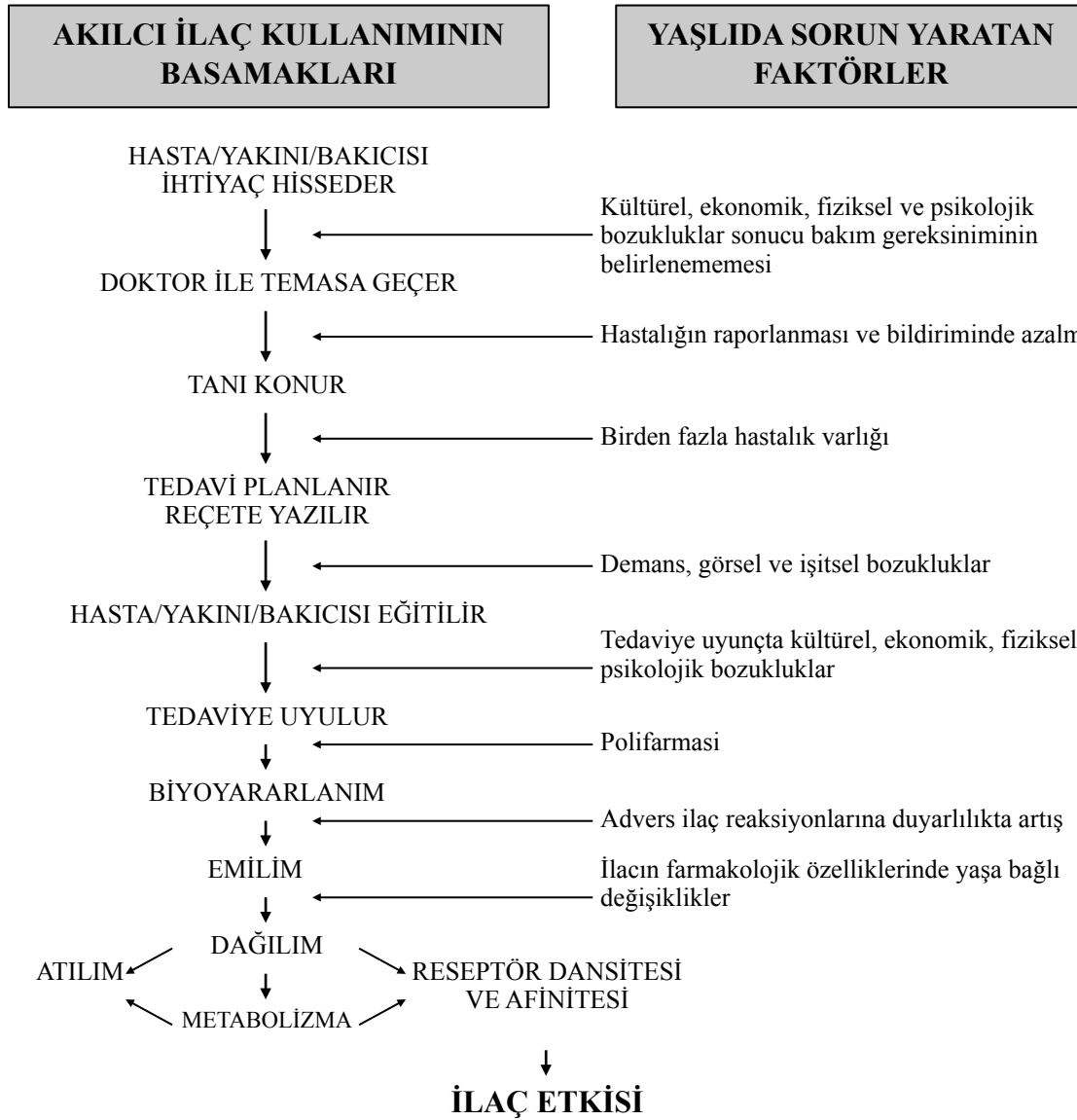
Akılcı ilaç kullanımı süreci, hastanın probleminin dikkatlice tanımlanması, tedavi amaçlarının belirlenmesi ve değişik seçenekler içinden etkililiği kanıtlanmış ve güvenilir bir tedavi seçilmesi, sonra da uygun bir reçete yazıp hastaya açık bilgiler ve talimatlar vererek tedaviye başlanması, tedavinin sonuçlarının izlenmesi ve değerlendirilmesini kapsayan bir yaklaşımı gerektirir. Akılcı ilaç kullanımı süreci uygulandığında yaşlı hastada hayat kalitesi belirgin olarak artırılabilir ve yaşam süresi uzatılabilir. Yaşlıda dikkate alınması gereken bazı sorunların önüne geçildiğinde ilaç tedavisi daha güvenli ve etkili olacaktır (Şekil 2). Bu tür bir tedaviyi sağlamak için reçeteyi yazan hekimin öncelikle uyumla ilgili aşağıdaki sorunları yenmesi gerekir:

- **Tedavi maliyeti:** Düşük emeklilik gelirin sahip yaşlı hastada sosyal güvenlik kurumunun geri ödeme kapsamına girmeyen pahalı ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Hekimin biyoeşdeğerliği kanıtlanmış, daha ucuz ilaç alternatiflerini bilmesi gerekir. Örneğin artrit için yeni nonsteroidal ainti-inflamatuvar ilaçlarla tedavisinin aylık maliyeti 200 TL'yi geçerken aspirin için bu miktar 10 TL, ibuprofen gibi eski nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar için 40 TL kadardır.
- **Unutkanlık, konfüzyon:** Çok sayıda ilacı farklı doz aralıklarıyla almakta olan yaşlı hastada söz konusudur. Çoklu ilaç kullanımı varsa ilaçların dozaj şemaları benzer olacak şekilde ayarlanmalıdır (örneğin günde 2 kez gibi). Yakınları/bakıcıları ilaç saatleri konusunda uyarılmalıdır. Günlük doz ayarlamasının yapılabildiği bölmeleri olan kutucukların veya ilaç takvimlerinin ya da çizelgelerinin kullanımı özendirilmelidir. Hastadan vizite gelirken kullandığı ilaç kutularını getirmesi istenmelidir, kesilen ilaçlar geri alınmalı veya sürekli kullanılanlardan ayrılmalıdır.
- **İlaç almaya isteksizlik:** İlaçla ilgili geçmiş olumsuz deneyim söz konusu olabilir, hekim bu durumda reçeteye aynı ticari preparatı yazmaktan kaçınmalı veya aynı gruptan başka bir alternatif ilaç seçilebilir.
- **Fiziksel yetersizlik:** Artrit, tremor, görsel bozukluklar gibi fiziksel kısıtlılıklar nedeniyle ilaç alımı bozulabilir, yaşlı kaşıyla ilaç içemez, pediatrik şırıngalar önerilebilir. Yaşlı hastada tükürük salgısı azalmıştır, tablet yutmak zorlaşır, oral solüsyonlar önerilebilir. Yutma güçlüğü olanlarda veya dilaltı eriyebilen formlar tercih edilebilir. Çocuklar için hazırlanmış olan korumalı ambalajları artritli hasta açamaz, bu tür ambalajlar içinde pazarlanan ticari preparatlar önerilmemelidir. 70 yaş üstünde katarakt, maküler dejenerasyon gibi nedenlerle okuma sorunu olabilir, ilaç kutuları üstüne konan etiketler okunur ol-

malıdır veya pratik renkli kodlamalar kullanılabilir.

Yaşlıda ilaç reçete ederken birinci basamağa önerilebilecek temel prensipler aşağıdaki belirtilmiştir:

- İlaç öyküsü iyi alınmalı, kullanılan tüm ilaçlar ve alışkanlıklar (sigara, alkol, kafeinli içecekler) kaydedilmelidir. Reçetesiz satılan ilaçlar, OTC (tezgah-üstü) ilaçlar ve kullanılan bitkisel ürünler kaydedilmelidir. Tıbbi kayıtlar yaşlı hasta her görüldüğünde mutlaka güncellenmelidir.
- Yaşlıda kullanılacak ilacın farmakolojisi iyi bilinmelidir (jenerik isimleri ve ilaç grubu).
- Sadece hastalığa spesifik ve radikal tedavi yapılmalıdır. Semptomatik tedaviden sakınmak gerekir. Terapötik yarar beklenmeyen ilaç elimine edilmelidir veya daha güvenli bir ilaçla değiştirilmelidir.
- Tedavinin amaç ve hedefleri belirlenmelidir. Klinik endikasyonu olmayan ilaç elimine edilmelidir. İlaç tedavisinden fayda sağlayabilecek, zarar görebilecek ve tedaviyi etkileyebilecek tüm koşullar dikkate alınmalıdır.
- Saptanan bir advers ilaç reaksiyonu başka bir ilaçla tedavi edilmemelidir.
- Tedaviye düşük dozla başlanmalı, doz artışları yavaş yapılmalıdır (**Start low, go slow**). Doz titre edilmelidir. Doz artışlarında en az 3-4 yarı ömür beklenmelidir. Her doz artımında yan etkiler değerlendirilmelidir. Yan etki çıkarsa yan etkinin çıkmadığı bir önceki doza devam edilebilir. Bazen yeterli etki elde etmek için düşük dozda iki ilaç kullanılabilir.
- Kendileri veya aktif metabolitleri böbreklerden atılan ilaçlar kullanılırken renal fonksiyonlarda meydana gelen yaşa bağlı değişiklikler dikkate alınmalı ve kreatinin klirensi hesaplanarak ilaç dozu ayarlanmalıdır.
- İlacın terapötik aralığı dar ise terapötik ilaç izlemi yapılmalıdır. Bu durum özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarda (örneğin digoksin, teofilin, lityum, fenitoin, warfarin) önemlidir.
- İlaç etkileşimleri konusunda uyanık olmalıdır.
- Tedavi şeması mümkün olduğunca basitleştirilmelidir.
- Tedavi planı sık sık gözden geçirilmelidir.
- Uyuncun, ilaç etkililiğinin ve advers reaksiyonların kontrolünün ve doz ayarlamasının yapılabilmesi için yaşlı hastanın izlemi daha sık aralıklarla gerçekleştirilmelidir.
- Mümkün olduğunca alınan ilaç sayısı düşük tutulmalıdır.
- Reçetelenen her ilacın farmakolojisi ve yan etkileri yaşlının yakınlarına ve bakıcılarına anlatılmalıdır.
- Yaşlıda önce nonfarmakolojik tedavi yaklaşımı tercih edilmelidir. Hafif ajitasyonu varsa konuşma terapisi, bi-



Şekil 2. Yaşlıda başarılı bir ilaç tedavisinde aşılması gereken sorunlar ve akılcı ilaç kullanımı sürecindeki etkileri

reysel olarak ilgilenme; hipertansiyonda tuz kısıtlaması, kilo kontrolü, aktivite artışının sağlanması; konstipasyonda diyetin ayarlanması, su tüketiminin artırılması gibi pratik önlemler öncelikle önerilmelidir.

Bu önerilere ek olarak çeşitli hastalık durumlarında yaşlıda kullanımı uygun olmayan ilaçlar ve yaşanan sorunlar Tablo 3 ve Tablo 4'te listelenmiştir. Bu ilaçlarla tedavi planlanırken yukarıda belirtilen temel prensipler dikkate alındığında yaşlıda güvenli ve etkili bir tedavi uygulaması sorunsuz bir şekilde sağlanmış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Anderson RJ, Miller SW. Geriatric Drug Therapy. In Herfindal ET, Gourley DR, Lloyd-Hart L (Ed): Clinical Pharmacy and Therapeutics. 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, 1489-1507.
2. Erenmemişoğlu A. Yaşlılarda ilaç kullanımını etkileyen farmakokinetik değişiklikler. Turkish Journal of Geriatrics 2006;Supplement:29-32.
3. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Archives of Internal Medicine 2003;163:2716-2724.
4. Gelal A. Yaşlılarda ilaç kullanımını etkileyen farmakodinamik değişiklikler. Turkish Journal of Geriatrics 2006;Supplement:33-36.
5. Gökçe Kutsal Y. Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı. Turkish Journal of Geriatrics 2006;Supplement:37-44.
6. Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB, Resnick B. Essentials of Clinical Geriatrics. 6th ed. United States of America, Mc Graw Hill Medical, 2009, 425-447.
7. Katzung BG. Special Aspects of Geriatric Pharmacology. In Katzung BG (Ed): Basic & Clinical Pharmacology. 9th ed. International Edition, The McGraw-Hill

- Companies Inc, 2004, 1007-1014.
8. Varlı M. Yaşlıda Polifarmasi ve Rasyonel İlaç Kullanımı. Akademik Geriatri 2009 Kongre Kitabı, 2009, sayfa: 41-45.
9. Vestal RE, Gurwitz JH. Geriatric Pharmacology. In Car-

ruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW (Ed): Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology. 4th ed. International Edition, The McGraw-Hill Companies Inc, 2000, 1151-1177.

Tablo 3. Belirli bir hastalık veya durumda yaşlıda kullanımı uygun olmayan ilaçlar

Hastalık-Durum	İlaç	Yaşanan sorunlar
Kalp yetmezliği	Dizopiramid, β -blokerler, verapamil ve yüksek sodyum içeren ilaçlar (sodyum ve tuzları-aljinat bikarbonat, bifosfat, sitrat, fosfat, salisilat, sülfat),	Negatif inotrop etki veya sıvı retansiyonu, kalp yetmezliğinde şiddetlenme
Hipertansiyon	Fenilpropanolamin (2001'de pazardan çekildi), psödoefedrin, diyet hapları ve amfetaminler, NSAİİ	Sempatik aktiviteye ve su-tuz tutulmasına sekonder kan basıncı artışı
Postural hipotansiyon	Diüretikler, trisiklik antidepresanlar, levodopa, vazodilatörler, kısa ve orta etkili benzodiazepinler,	Ataksi, psikomotor fonksiyonlarda bozulma, senkop, düşme, kalça kırığı
Aritmiler	Trisiklik antidepresanlar (imipramin, doksepin, amitriptilin), verapamil, β -blokerler	Proaritmik etki, Q-T aralığı değişiklikleri
Pıhtılaşma problemleri varlığı veya antikoagülan ilaç kullanımı	Aspirin, NSAİİ, dipiridamol, tiklopidin, klopidogrel, ginkgo biloba ekstresi	Pıhtılaşma zamanında uzama, INR'de yükselme, trombosit agregasyonunda inhibisyon, kanamaya eğilimde artış
Bilişsel bozukluklar, demans, deliryum	Barbituratlar, santral antikolinergikler (propantelin, benztropin), antispazmodikler, kas gevşeticiler, SSS uyaranları (dekstroamfetamin, metilfenidat, metamfetamin, pemolin) trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler (fenotiazinler-tioridazin, haloperidol, loksapin), antiemetikler (prometazin), opioid analjezikler (meperidin, morfin), antiaritmikler (dizopramid), bronkodilatörler (ipratropium), levodopa	SSS etkileri, tablonun şiddetlenmesi
Depresyon	Uzun süreli benzodiazepin kullanımı, sempatolitikler (rezerpin, guanetidin, metildopa)	Depresyon oluşturma, var olan depresyonu alevlendirme
Konfüzyon	Alkol, amantadin, benzodiazepinler, β -blokerler, bromokriptin, simetidin, kortikosteroidler, digoksin, levodopa, lityum, NSAİİ, antiepileptikler (fenobarbital, fenitoin, primidon), kinidin	Konfüzyonda artış
Uykusuzluk	Dekonjestanlar, teofilin, metilfenidat, MAO inhibitörleri, amfetaminler	SSS uyarıcı etki
Parkinson hastalığı	Metoklopramid, klasik antipsikotikler, takrin	Antidopaminerjik/kolinerjik etkiler
Mesane çıkışında obstrüksiyon, selim prostat hipertrofisi	Antikolinergikler ve antihistaminikler, gastrointestinal antispazmodikler, kas gevşeticiler, oksibutinin, flavoksat, tolterodin, antidepresanlar, dekonjestanlar, dizopramid	İdrar çıkışında azalma, üriner retansiyon
Hastalık-Durum	İlaç	Yaşanan sorunlar
Stres inkontinans	α -blokerler (prazosin, doksazosin, terazosin), antikolinergikler, trisiklik antidepresanlar (imipramin, doksepin, amitriptilin), uzun etkili benzodiazepinler	Poliüri, inkontinansın kötüleşmesi
GIS'de ülserler	NSAİİ ve aspirin (>325 mg) (koksibler dışında), antikoagülanlar	Varolan ülserin alevlenmesi, yeni ülser oluşumu, üst GIS kanaması

Kronik konstipasyon	Kalsiyum kanal blokerleri, antikolinerjikler, trisiklik antidepresanlar (imipramin, doksepin, amitriptilin), kalsiyum tuzları, opioid analjezikler	Konstipasyonda artış
Anoreksi ve malnutrisyon	SSS uyaranları: dekstroamfetamin, metilfenidat, metamfetamin, pemolin, fluoksetin	İştah kesici etki
Uyumsuz ADH salgısı sendromu, hiponatremi	SSRİ: fluoksetin, sitalopram, paroksetin, fluvoksamin, sertralin	Uyumsuz ADH salgısı sendromu tetiklenmesi veya alevlenmesi
Diabetes mellitus	Diüretikler, kortikosteroidler	Hiperglisemi
KOAH	Uzun etkili benzodiazepinler: klordiazepoksid, diazepam, kuazepam, halazepam, klorazepat. β -blokerler: propranolol, opioid analjezikler	SSS yan etkileri, solunum depresyonu riski, bronkokonstriksiyon
Hipokalemi	Digoksin	Kardiyak aritmiler
Kronik böbrek yetmezliği	NSAİ, kontrast maddeler, aminoglikozidler	Akut böbrek yetmezliği
Dar açılı glokom	Antikolinerjikler	Akut glokom krizi

Kısaltmalar: ADH, antidiüretik hormon; GIS, gastrointestinal sistem; KOAH, kronik obstruktif akciğer hastalığı; MAO, monoamin oksidaz; NSAİ, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar; SSRİ, selektif serotonin re-uptake inhibitörü ilaçlar; SSS, santral sinir sistemi

Tablo 4. Genel olarak yaşlıda kullanımı uygun olmayan ilaçlar ve yaşanan sorunlar

İlaç	Yaşanan sorunlar-öneriler
ANALJEZİKLER	
Meperidin, propoksifen	Normal erişkin dozlarında fazlaca etkili değildirler, diğer narkotiklere üstünlükleri yoktur. Meperidin daha fazla konfüzyona neden olur, propoksifenin ise parasetamole üstünlüğü yoktur. Yaşlıda opioid analjezik gerekiyorsa morfin tercih edilir.
İndometazin	Tüm NSAİ içerisinde en fazla SSS yan etkisi taşıyandır, yaşlıda tercih edilmez.
COX-2 selektif olmayan, yarı ömrü uzun NSAİ'nin (naproksen, oksaprozin, piroksikam) tam doz kullanımı	GIS kanaması, renal yetmezlik, kan basıncında artış ve kalp yetmezliği oluşturma potansiyelleri vardır. Yaşlıda bir NSAİ gerekiyorsa gutta koksibler (selekosib, rofekoksib), artritte asetaminofen tercih edilir.
Ketorolak	Yaşlıda akut ve uzun süreli kullanımdan kaçınmalıdır, asemptomatik GIS patolojileri yapar.
ANTİDEPRESANLAR-ANTİPSİKOTİKLER	
Amitriptilin, doksepin	Güçlü antikolinerjik ve sedatif etkilidir, yaşlıda en son tercih edilir. Yaşlıda uygun alternatifleri SSRİ'dir.
Fluoksetin	Yarı ömrü uzundur. Yaşlıda SSS uyarısı, uyku bozuklukları ve ajitasyon yapabilir. Başka bir SSRİ tercih edilmelidir.
Tioridazin, mezoridazin	Yaşlıda SSS ve ekstrapiramidal yan etki riski yüksektir.
Meproamat	Bağımlılık potansiyeli yüksek olan, sedatif etkili bir anksiyolitik. Uzun süreli kullanan bireylerde ilaç kesilecekse doz kademeli olarak azaltılmalıdır.
SEDATİF-HİPNOTİKLER	
Kısa etkili benzodiazepinler: lorazepam 3 mg, oxazepam 60 mg, alprazolam 2 mg, temazepam 15 mg, triazolam 0.25 mg üstündeki dozlar	Yaşlıda benzodiazepinlerin etkilerine duyarlılık artmıştır, düşük dozlar daha etkili ve güvenlidir. Toplam günlük doz verilen değerleri aşmamalıdır.

Uzun etkili benzodiazepinler: klordiazepoksid, diazepam, kuazepam, halazepam, klorazepat	Bu ilaçların yaşlıda yarı ömrü uzamıştır (bazen birkaç güne kadar) ve uzun süreli sedasyon yapar, düşme ve kırık riskini artırır. Bir benzodiazepin kullanılması isteniyorsa orta veya kısa etkili tercih edilmelidir (örneğin diazepam yerine lorazepam).
Flurazepam	Yaşlıda yarı ömrü çok uzundur (günlerle ifade edilir), uzun süreli sedasyon yapar, düşme ve kırık riskini artırır. Orta ve kısa etkili benzodiazepinler tercih edilmelidir.
Tüm barbituratlar (fenobarbital dışında ve antiepileptik olarak kullanım dışında)	Bağımlılık potansiyelleri yüksektir ve yaşlıda çoğu sedatif-hipnotik ilaçtan daha fazla yan etki yapar.
KARDİOVASKÜLER SİSTEM İLAÇLARI	
Dizopramid	Tüm antiaritmikler içinde en fazla negatif inotrop etkiye sahip olanıdır, bu nedenle yaşlıda kalp yetmezliğini tetikleyebilir. Ayrıca güçlü antikolinerjik, başka antiaritmik tercih edilmeli.
Amiodaron	Q-T uzamasına neden olur ve torsades de pointes riski artar. Yaşlıda etkisi düşüktür.
Digoksin	Atriyal aritmilerin tedavisi dışındaki endikasyonlarda 0.125 mg/gün dozu aşmamalıdır. Yaşlıda renal klirensin azalması toksisite riskini artırır. Terapötik sınırlarda bile anoreksi ve konfüzyon yapar.
Kısa etkili dipiridamol	Ortostatik hipotansiyon yapabilir
İlaç	Yaşanan sorunlar-öneriler
Tiklopidin	Yaşlıda düşük doz aspirinden daha etkili değildir, ancak daha toksiktir.
Adrenerjik nöron blokerleri: guanetidin, guanadrel, rezerpin	Ortostatik hipotansiyon yaparlar. Rezerpin 0.25 mg/gün üstündeki dozlarda SSS'e geçer ve ek olarak depresyon, impotans ve sedasyon yapar
Metildopa	Yaşlıda bradikardi yapabilir ve depresyonu tetikler.
Doksazosin	Hipotansiyon, ağız kuruluğu, üriner sorunlar yapabilir
Klonidin	Ortostatik hipotansiyon yapar, SSS yan etki riski taşır.
Kısa etkili nifedipin	Hipotansiyon ve konstipasyon yapar.
GİS İLAÇLARI	
GİS antispazmodik ilaçlar: disiklomin, hyosiyamin, propantelin, belladon alkaloidleri, klidinyum+klordiazepoksid	Güçlü antikolinerjik etki taşırlar ve yararları azdır. Kullanımdan (özellikle uzun süreli) kaçınmalıdır.
Stimulan laksatifler (uzun süreli kullanım): bisakodil,	Barsak disfonksiyonunu tetikler, konstipasyonu şiddetlendirir.
Trimetobenzamid	En az etkili antiemetik ilaçtır, üstelik ekstrapiramidal yan etkiler içerir, yaşlıda tercih edilmez.
Simetidin	Konfüzyon vb. SSS yan etki riski taşır.
DIĞERLERİ	
Antihistaminikler: klorfeniramin, difenhidramin, hidoksizin, siproheptadin, prometazin, tripelemin, deksklorfeniramin	Reçeteli-reçetesiz satılan tüm antihistaminikler güçlü antikolinerjik etki taşır. Yaşlıda allerjik reaksiyonların tedavisinde antikolinerjik etki taşımayanlar (loratidine, feksofenadin, setirizin) veya steroidli nazal spreyler tercih edilmelidir.

Difenhidramin	Yaşlıda kullanımından kaçınmak gerekir. Ağız kuruluğu, konfüzyon, sedasyon, üriner retansiyon ve konstipasyon yapar, hipnotik olarak kullanılmamalıdır. Bir çok OTC kombinasyonda bulunduğu hatırlanmalıdır.
Kas gevşeticiler ve antispazmodikler: Metokarbamol, karizopradol, klorzoksazon, metaksalon, siklobenzaprin, orfenadrin	Antikolinergik yan etkiler, sedasyon ve halsizlik yarattıkları için yaşlılar kas gevşetici ve antispazmodik ilaçların çoğunu iyi tolere edemez, yaşlının tolere edebildiği dozlarda etkililikleri şüphelidir. Bazıları daha fazla sedasyon ve antikolinergik etki taşır (orfenadrin)
Demir sülfat, 325 mg/gün üstündeki dozlarda	>325 mg/gün dozlarda emilen demir miktarında belirgin artış olmaz, üstelik konstipasyon riskini artırır.
Nitrofurantoin	Böbrek yetmezliği potansiyeli taşır. Daha güvenli alternatifleri tercih edilmelidir.
Etakrinik asid	Hipotansiyon ve sıvı-elektrolit dengesizliği yapar. Daha güvenli alternatifleri vardır.
Klorpropamid	Yaşlıda yarı ömrü uzar, uzamış hipoglisemi yapar. Uygunsuz ADH salgılanması sendromuna yol açan tek oral hipoglisemik ajandır. Yaşlıda hipoglisemik olarak sulfonilüreler veya kreatinin klirensi izlenerek metformin kullanımı önerilir.

Kısaltmalar: COX, siklooksijenaz; GIS, gastrointestinal sistem; NSAİİ, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar; OTC, over-the-counter (tezgah-üstü) ilaç; SSRİİ, selektif serotonin re-uptake inhibitörü ilaçlar; SSS, santral sinir sistemi.