

Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı

Rezzan Gülhan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Dünya nüfusu, sağlık alanındaki gelişmeler ve doğum oranlarının azalması sonucunda giderek yaşlanmaktadır. Buna bağlı olarak yaşlılık döneminde görülen hastalıklar da sağlık hizmetlerinin en önemli konularından biri haline gelmekte, toplumun geneline göre yüksek olan ilaç kullanım oranları daha da artmaktadır. Yaşlanma ile ortaya çıkan farmakokinetik-farmakodinamik değişiklikler bu hastaların tedavilerinin düzenlenmesinde ve ilaç uygulamalarında kesinlikle göz önüne alınması gereken bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre dünya genelinde ilaçların % 50'sinden fazlası uygun olmayan şekilde reçetelenmekte, sağlanmakta veya satılmaktadır. Tüm hastaların yarısı da ilaçlarını doğru şekilde kullanamamaktadır. Altmış beş yaş üzeri kişilerin % 90'ında en az bir kronik hastalığın bulunduğu, % 60'ının en az bir ilaç kullandığı ve reçete edilen tüm ilaçların üçte birini kullandıkları düşünüldüğünde akılcı ilaç kullanım ilkelerinin (AİK) bu yaş grubunda daha dikkatle uygulanması "etkili, güvenli ve uygun" bir tedavi sağlayacak, hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu artıracak, ilaç etkileşimlerini, advers olay görülme sıklığını ve tedavi maliyetlerini azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: AİK, geriatri, polifarmasi, ilaç etkileşimi

Son yüzyılda tanı, tedavi ve toplum sağlığı alanında yaşanan gelişmeler dünyada yaşam sürelerinin giderek artmasını sağlarken, doğum oranlarının azalması toplumların nüfus yapısının değişmesine ve yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranının yükselmesine yol açmaktadır. Buna paralel olarak ülkemizde de 65 ve daha yukarı yaştaki nüfus oranı 2000 yılından itibaren toplam nüfusun % 5'inin üzerine çıkmış, 2012 yılında % 7,5'e (5.6 milyon) ulaşmıştır. Nüfus projeksiyonlarına göre yaşlı nüfus oranının 2023 yılında % 10.2 (8.6 milyon), 2050 yılında % 20.8'e (19,5 milyon) yükseleceği tahmin edilmektedir. Doğuşta beklenen yaşam süresinin de, 2010 yılında 74.6 iken 2050 yılında 78,5'e çıkması beklenmektedir ⁽¹⁾.

Yaşlanma, çocukluk, gençlik, erişkinlik gibi fizyolojik bir süreçtir ve kronolojik yaştan bağımsız olarak

SUMMARY

Rational Drug Use in Elderly

World population is getting older as a result of improvements in health care services and the reduction of the birth rate. Accordingly, diseases of elderly are becoming one of the most important subjects of health care and rates of drug use by this group, which is higher than the general population, have been increasing. Pharmacokinetic-pharmacodynamic changes that occur with aging should be taken into consideration during the planning of treatment in elderly. According to World Health Organization estimations, more than 50 % of medicines worldwide are improperly prescribed, provided or sold. Furthermore, half of the patients do not use their drugs correctly. Considering that 90 % of people above sixty-five years of age has at least one chronic disease, 60 % of them uses at least one drug and one-third of all prescribed medicines, a better implementation of rational drug use (RDU) principles in this age group will provide more "effective, safe and suitable" treatment so that the quality of life and compliance to treatment of patients will improve; drug interactions, adverse event incidence and treatment costs will be reduced.

Key words: RDU, geriatrics, polypharmacy, drug interaction

bireyler arasında büyük değişkenlik gösterebilmektedir. Yaşlanma sürecinde vücutta sistemlerinin fonksiyonlarda gerileme, organ rezervlerinde azalma ortaya çıkmakta, hemostatik kontrolde, stresörlere yanıtta ve çevreye uyum sağlamada zayıflama ile beraber kişiler hastalıklara ve yaralanmalara karşı daha yatkın ve daha korumasız hale gelmektedir ⁽²⁾. Bununla beraber, toplumun bir parçası olan yaşlı bireyin bu dönemde kaliteli ve aktif bir yaşam sürmesinin sağlanması, ortaya çıkan hastalıkların doğru ve uygun şekilde tedavi edilmesi sağlanmalıdır. Bütün bu yaklaşımlarda "primum non nocere-ilk önce zarar verme" kuralı en öncelikli prensip olmalıdır.

Yaşlanmanın doğal sonuçlarından birisi olarak ortaya çıkan akut ve kronik hastalıklara bağlı olarak, yaşlıların ilaç kullanım oranları toplumun geneline göre art-

Alındığı Tarih: Eylül 2013

Kabul Tarihi: Aralık 2013

Yazışma adresi: Dr. Rezzan Gülhan, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

e-posta: raker@marmara.edu.tr

maktadır^(2,4). Kuzey Amerika’da geriatrik hasta oranı % 11 iken, ilaçların total fiyatının yaklaşık % 30’unu bu grup ödemiştir. İlaçlara bağlı çok çeşitli sorunların yaşandığı bu popülasyonda, ortaya çıkabilecek sorunları en aza indirmenin yollarından birisi de akılcı ilaç kullanımı (AİK) ilkeleri doğrultusunda tedavi düzenlenmesi ve reçete yazılmasıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1985 yılında AİK’i, hastaların klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre en uygun ilacı, bireysel gereksinimlerini karşılayan en uygun dozlarda, uygun bir sürede, kendileri ve toplum için en düşük maliyette alması ve kolayca sağlayabilmesi olarak tanımlamıştır⁽⁵⁾. AİK ilkeleri doğrultusunda hekimler ilaç seçiminde “*etkililik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet*” kavramlarını göz önünde bulundurarak karar vermelidir. Bu kurallara uyulmaması ise akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK) olarak tanımlanmaktadır^(3,4).

AKILCI İLAÇ KULLANIMININ TEMEL İLKELERİ

AİK kısaca ilaçların doğru kullanımınıdır. Pratikte doğru ilacın, doğru hastalıkta, doğru kişide, doğru uygulama yolu ile doğru sürede, doğru bilgilendirme yapılarak kullanılması olarak özetlenebilir. Hekimin AİK’e uygun şekilde bir sistematik yaklaşım içerisinde tedaviyi düzenleme ve yönetme süreci şu şekilde basamaklandırılabilir⁽⁴⁾:

1. Hekim tarafından hastanın sorununun tanımlanması ve doğru teşhisin konulması
2. İlaçlı veya ilaçsız, “*etkili ve güvenilir*” tedavilerin tanımlanması
3. “*Uygun*” ilaç/ilaçların seçilmesi
4. Çoklu ilaç kullanımlarında etkileşimlerin öngörülmesi
5. Tedavinin “*gerçekleşebilirliğinin ve maliyetinin*” değerlendirilmesi
6. Her bir ilaç için uygun dozun ve uygulama süresinin belirlenmesi ve uygun reçetenin yazılması
7. Hasta (ve gerekiyorsa hasta yakınının) tedavi hakkında bilgilendirilmesi
8. Tedavi başarısının değerlendirilmesi

AİK ilkeleri doğrultusunda hareket eden hekim öncelikle çalışma alanında en sık karşılaşılabileceği hastalıkların tedavisi için “*etkililik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet*” öğelerini gözeterak kişisel tedavi/ler

(K-tedavi) ve kişisel ilaç/lar (K-ilaç) listesi oluşturmalıdır. Bu listeyi oluştururken “Multi-Attribute Utility Analysis-MAUA” metodu yolu ile seçtiği endikasyon için alternatif tedavi ve ilaçları sıralayarak bunları “*etkililik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet*” açısından karşılaştırır. Bu alternatifler arasından seçtiği ilacı K-ilaç olarak belirler ve hastalarının tedavisinde, her hasta için uygunluk ölçütünü yeniden değerlendirerek kullanır⁽⁶⁾. Böylece hekim en sık karşılaştığı endikasyonlarda kullanacağı K-ilaçları ve bu ilaçlar ile ilgili etki, yan etki, kontrendikasyon, dozaj, uygulama yolu, maaliyet ve eş değer bilgelerini içeren kendisine ait “*kişisel bir ilaç formülleri*” hazırlamış olur.

AİK’in dört öğesinden ilki olan “**etkililik**” ilacın kullanılma gerekçesini karşılayan ölçüttür. Yani, tedavi objektifine ne ölçüde yardımcı olduğu dikkate alınarak etkililik değer ölçütü belirlenir. Bu ölçütte ilacın farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri belirleyicidir. “**Güvenlilik**” öğesinin değerlendirilmesinde, ilaç yan etki /karşıtı etki görülme sıklığı, bu sorunların ciddiyet arz etmesi, risk/yarar ilişkisindeki risk oranının boyutu bu ölçülür. “**Uygunluk**”, ilacın ilgili hasta için uygunluğunun belirlendiği, hastada var olan bireysel özelliklerin değerlendirildiği, tedavinin kişileştirildiği bölümdür. Ayrıca ilacın kullanım avantaj/dezavantajına sahip olup olmaması gibi konular dikkate alınarak değerlendirme yapılır. Örneğin, kontrendikasyonlar, kullanım kolaylığı, kullanım sıklığının az veya çok olması, o bölgede/ülkede o ilaca ulaşımın kolay olup olmaması, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-besin etkileşimi, özel hasta gruplarında kullanım kolaylığı/zorluğu bulunup bulunmaması, enteral/parenteral kullanımlar, vb. unsurlar ilacın uygunluğunu belirlemede kullanılan ayrıntılı ölçütlerdir. “**Maliyet**”, ilacın seçimi sırasında maliyet ölçütü ilaç adaylarının tedavi için gerekli toplam maliyet üzerinden hesaplanır. Maliyet ölçütü değerlendirilirken, ülke olanakları, geri ödeme sistemi, akut ya da kronik hastalıkta ilaç kullanımı, toplam tedavi maliyeti, günlük, haftalık, aylık, yıllık maliyet, kutu maliyeti ya da reçete maliyeti gibi ölçütler dikkate alınabilir^(3,4,6).

YAŞLILARDA AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Yaşlılarda AİK’i inceleyen bir çalışmada, Türkiye’de değişik illerde yaşlılarda ilaç kullanımını inceleyen 1998-2005 yılları arasında yapılmış yayınlar değer-

lendirilmiş, yaşlılarda kişi başına düşen ilaç sayısı ortalamasının 3.25 olduğu, kadınların erkeklerden daha fazla ilaç kullandıkları, en sık kullanılan ilaçların kardiyovasküler sistem ilaçları ve analjezik/antiinflamatuar ilaçlar olduğu görülmüştür. Ayrıca, hastaların ilaçları konusunda yeterince bilgilendirilmedikleri, reçetelerinin doğru formatta yazılmadığı, reçetesiz ilaç kullanım oranlarının yüksek olduğu (% 14), potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanım oranının % 9.8 olduğu, kardiyovasküler sistem ilaçları kullananların yaklaşık üçte birinde (% 29.9) ilaç kullanımına bağlı yan etkiler görüldüğü ve bunun çoklu ilaç kullanımına bağlı olduğu bildirilmiştir⁽³⁾. İngiltere’de 60 yaş ve daha yukarıdaki yaşlı nüfusun toplam nüfusun sadece 1/5’i oluşturmasına rağmen, reçete edilen ilaçların % 59’unu kullandığı, 70 yaş üzerindeki kişilerin % 20’sinin 5 ya da daha fazla ilaç kullandığı bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Yaşlı popülasyonun ilaç kullanım oranları tüm dünyada genel popülasyona göre yüksek olmasına rağmen, gerek yeni ilaç geliştirilme aşamalarında gerekse genel popülasyonda yapılan klinik ilaç araştırmalarında (çalışma özel olarak yaşlı popülasyonu hedeflemiyorsa) yaşlı hasta grubu çeşitli nedenlerle ihmal edilmektedir⁽⁸⁾. Yaşlı hasta gruplarında yapılan randomize kontrollü araştırmalarda ise genellikle hipertansiyon, osteoporoz gibi tek bir hastalığa odaklanılmaktadır. Halbuki bu yaş grubundaki çoğu hastanın birbiri ile etkileşebilen birden fazla hastalığı ve kullandığı ilacı bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde 2002-2011 yılları arasında onay alan ve yaşlı hasta grubunun da kullanabileceği 214 ilacın sadece 74’ünde yaşlı hasta grubu ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik verilerinin yeterli olduğu görülmüştür. Ayrıca yaşlılarda güvenlik ve etkinlik verisi bulunmayan 143 ilacın 90’nın bu popülasyon için önemli ilaçlar olduğu belirtilmiştir⁽⁸⁾.

İlaç kullanımının yüksek ancak ilaçların etkinlikleri ve güvenlikleri ile ilgili az veri bulunan yaşlı popülasyonda ilaç kullanımına karar vermeden önce bu popülasyonda ilaç etkisini değiştirebilen faktörlerin bilinmesi ayrı bir önem arz etmektedir.

YAŞLILARDA İLAÇ ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

İlaç etkisini değiştiren faktörleri farmakokinetik ve

farmakodinamik faktörler olarak ikiye ayırmak olasıdır. Farmakokinetik faktörler emilim, dağılım, metabolizma ve atılım düzeyindeki değişiklikleri kapsarken farmakodinamik faktörler arasında homeostatik kontrol mekanizmalarının, doku ve reseptör duyarlılığının değişmesi sayılabilir^(2,7,9-12).

Emilim: Yaşlanma ile beraber midede hidroklorik asit ve pepsin, pankreasda lipaz ve tripsin salınımında, splanknik kan akımında, gastrik motilitede azalma gibi değişiklikler oluşmasına rağmen, ilaçların emilimde belirgin bir değişiklik olmaz. Bununla beraber B12 vitamini, demir ve kalsiyumun aktif transportu azalırken, gastrik mukozada dopadekarboksilaz enzim aktivitesinde azalma sonucu levodopa emilimi artabilir. Öte yandan yaşlı kişilerde beslenme alışkanlıklarının değişmesi, kullanılan ilaçlar (antasidler, antikolinergikler, bazı bitkisel ürünler gibi) emilim hızını değiştirebilir^(2,9).

Biyoyararlanım ve karaciğerde metabolizma: Mide ve bağırsaklardan emilen ilaçlar portal sistemden sistemik dolaşıma geçerken karaciğerden ilk geçişleri sırasında önemli oranda metabolize edilirler. “ilk-geçiş metabolizması” ilaçların biyoyararlanımını belirleyen önemli bir faktördür. Yaşlanma ile beraber karaciğer kitlesinde, fonksiyonlarında ve kan akımında azalma sonucu “ilk-geçiş metabolizma”sı azalır. Buna bağlı olarak, propranolol, labetalol, nifedipin, morfin gibi önemli oranda ilk-geçiş metabolizmasına uğrayan ilaçların biyoyararlanımı yaşlı kişilerde artabilir. Ön ilaç (inaktif) olan ve karaciğerde metabolizma sonucu aktif hale gelen enalapril, perindopril gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin de karaciğerde ilk-geçiş sırasında yeteri kadar metabolize edilememesi sonucu kandaki aktif ilaç konsantrasyonları azalabilir^(2,7,9-12).

Dağılım: Yaşlanma ile beraber vücutta kas/yağ/su oranları değişir. Toplam su ve yağsız vücut kitlesi azalırken, yağ oranı göreceli olarak artar. Bunu sonucu olarak gentamisin, digoksin, teofilin, lityum, etanol gibi suda çözünen polar ilaçların dağılım hacmi düşer ve plazma konsantrasyonları yükselir. Bu durum eğer böbreklerden atılım ile kompanse edilemiyorsa özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlar için önem arz edebilir ve ilaç toksisitesine yol açabilir. Ayrıca, digoksin gibi ilaçların yükleme dozlarının azaltılması gerekir. Yağda çözünen polar olamayan diazepam,

tiyopental, lignokain gibi ilaçların ise dağılım hacmi artar ve bu da yarılanma ömürlerinin uzamasına neden olabilir (2,7).

Metabolizma: Karaciğerde ilaç metabolizması üç faktöre bağlıdır: Karaciğer kan akımı, karaciğerin ekstraksiyon oranı ve karaciğer enzim aktivitesi. Yaşa bağlı olarak karaciğer kitlesinde, kan akımında ve enzim aktivitesine azalma meydana gelir. Bu değişikliklerden en çok karaciğer ekstraksiyon oranı yüksek, faz-1 reaksiyonlar (özellikle CYP3A enzim reaksiyonu) ile metabolize olan ilaçlar etkilenir ve yarılanma ömürleri uzar. Bu gruba giren ilaçlar arasında klordiazepoksid, midazolam, triazolam, diazepam, klorazepat, prazepam gibi benzodiazepinler sayılabilir. Bu ilaçların karaciğerde metabolizmalarının azalması ile kan konsantrasyonlarını artar ve aşırı sedasyon, iş performansında bozulma gibi klinik önemi olan yan etkiler ortaya çıkabilir. Oksazepam, lorazepam, temazepam gibi faz-II konjugasyonla hepatik eliminasyona uğrayan benzodiazepinler bu durumdan etkilenmezler (Tablo 1). Yaşlılarda karaciğer ilaç metabolizması kişinin genel sağlık durumu, var olan kalp yetmezliği gibi hastalıkları, beslenme durumu, malnütrisyonu olup olmaması ve başka ilaçların kullanımı gibi diğer faktörlerden de etkilenir. Bu gibi durumlarda karaciğerde metabolize olan ilaç kullanımında dikkatli olunmalıdır (2,7,9-12).

Tablo 1. Karaciğer ve renal klirensi etkilenen ve etkilenmeyen bazı ilaçlar.

| Karaciğer klirensi azalan ilaçlar | Karaciğer klirensi değişmeyen ilaçlar | Renal klirensi azalan ilaçlar |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Barbitüratlar | Etanol | Aminoglikozidler |
| Benzodiazepinler | Izoniazid | Vankomisin |
| Kalsiyum kanal blokerleri | Lorazepam | Digoksin |
| Fenilbutazon | Nitrazepam | Prokainamid |
| İmipramin, desipramin | Okzazepam | Lityum |
| Kinin, kinidin | Prazosin | Sotalol |
| Lidokain | Salisilat | Atenolol |
| Meperidin | Temazepam | Dofetilid |
| Nortriptilin | Varfarin | Simetidin |
| Propranolol | | |
| Teofilin | | |
| Tolbutamid | | |
| Trazodon | | |

Atılım: Yaşla birlikte değişen fonksiyonlar içerisinde klinik olarak ilaç etkisini değiştiren en önemli faktör böbreklerden atımdır. İlerleyen yaşla beraber glomeruloskleroz sonucu böbreklerde nefron kaybı oluşur ve böbrek kitlesi azalır. Nefron kaybının yanı

sıra hiyalinizasyon sonucu intravasküler değişiklikler böbrek aferent arteriollerinde kan akımının azalmasına yol açar. Renal kan akımında azalma (40-50 yaşından sonra yılda % 1) ve nefron kaybı ile beraber glomeruler filtrasyon hızı (GFR), tübüler sekresyon da giderek azalır. Bu durum böbreklerden elimine edilen ilaçların (özellikle suda çözünen antibiyotikler-aminoglikozidler, diüretikler, digoksin, lityum gibi) eliminasyonu yavaşlar, yarılanma ömürleri uzar, kan konsantrasyonları ve buna bağlı olarak toksisite riski artar; bu tür ilaçlar için hastanın böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlaması yapılmasını gerektirir. Yaşlılarda akılda tutulması gereken önemli bir durum da GFR'nin azalmasına rağmen, yaşlanma ile beraber kas kütlelerinin de azalması sonucu plazma kreatinin konsantrasyonunda bir değişiklik izlenmeyebilir. Dolayısı ile yaşlılarda yalnızca plazma kreatinin düzeyine bakarak böbrek fonksiyonları hakkında bir karar vermek yanıltıcı olabilir. Bu nedenle böbrek fonksiyonunu değerlendirmek ve ilaç dozunu ayarlamak için kreatinin klirensi hesaplanmalıdır (2,9,12).

Kreatinin klirensinin hesaplanmasında en çok kullanılan denklemlerden biri Cockcroft-Gault denklemi- dir: Kreatinin klirensi mL/dk. = $[\text{vucut ağırlığı kg x (140-yaş)}] / [\text{serum kreatinini mg/dL x 72}]$
Kadınlar için bulunan değer 0.85 ile çarpılır.

Hastanın böbrek fonksiyonları % 30'dan fazla azaldıysa ve kreatinin klirensi 30 mL/dk. altına indiye kesinlikle 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: Yaşlanma ile ortaya çıkan farmakodinamik değişikliklerin değerlendirilmesi, farmakokinetik değişikliklerden ve hastalıklara bağlı değişikliklerden ayırt edilmesi çoğu zaman güçtür. Yaşlanma ile beraber doku reseptör duyarlılığının ve/veya homeostatik kontrol mekanizmalarının değişmesi ilaçların etkilerine dağıştirebilmektedir (9,11-13).

Yapılan çeşitli çalışmalarda ilerleyen yaşla birlikte kalp, damarlar ve beyinde bazı reseptörlerin duyarlılığında azalma ya da artma olduğu izlenmiştir. Re-

septör duyarlılığındaki bu değişimler genel olarak reseptör sayısında ve afinitesinde değişme, ikincil ulak fonksiyonlarında değişme, hücre sel yanıtta değişme ile ortaya çıkmaktadır. Örneğin, yaşlılarda kardiyovasküler ve solunum sisteminde beta reseptörlere duyarlılıkta azalma varken alfa reseptör duyarlılığı korunmuştur. Santral sinir sisteminde sedatif-hipnotikler, benzodiazepinler, analjezikler, opioidler ve nöroleptiklere duyarlılık artışı gözlenmiştir. Özellikle benzodiazepinler düşük kan konsantrasyonlarına rağmen, yaşlılarda belirgin sedasyon yapabilirler. Yaşlılarda nöroleptiklerin delirium, ekstra-piramidal yan etkiler, aritmi ve postürel hipotansiyon gibi advers etkileri daha sık görülmektedir. Trisiklik antidepresanlar, antihistaminikler ve antispazmodikler gibi ilaçların da ağız kuruluğu, görme bozukluğu, kabızlık, idrar retansiyonu, deliryum gibi antikolinergik yan etkileri artmış olarak bulunmuştur.

Yaşlılarda görülen baroreseptör refleksi yanıtta ve duyarlılıkta azalma, serebral kan akımı otoregülasyonunda bozulma homeostatik mekanizmalardaki değişiklikler sonucu sempatotik ilaçlar (alfa-blokerler, fenotiazinler, trisiklik antidepresanlar gibi), diüretikler, nitratlar gibi ilaç kullanımı sırasında görülebilen ortostatik hipotansiyonun daha fazla ortaya çıkmasına neden olabilir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi başlangıcında ciddi hipotansiyon olurken, uzun dönem antihipertansif etkinlikte yeterince başarı olmayabilir. K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması da varfarine duyarlılığın artmasına ve kanama riskinin artmasına yol açabilir. Bu nedenle daha düşük dozda kullanılması gerekir.

YAŞLILARDA İLAÇ KULLANIMINDA KARŞILAŞILAN SORUNLAR

Yaşlı hastaları etkili, güvenli ve uygun ilacı seçerek tedavi ederken sık karşılaşılan bazı sorunların altının çizilmesi ve bunlara karşı önlem alınması da AİK açısından büyük önem taşımaktadır. Yaşlanma ile ortaya çıkan farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler dışında bu hasta grubunda sık rastlanılan sorunların başında *çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi), ilaç-ilaç etkileşimleri, tedaviye uyum güçlüğü ve ilaç doz aşımı* gelmektedir ^(13,14).

Yaşlılık döneminde çoğunlukla birden fazla kronik

hastalığın beraber bulunması ve her hastalık için farklı ilaçların kullanılmak durumunda olunması, hastaların hekim tavsiyesi olmadan kendi kendine başka ilaçlar ve bitkisel ilaçlar kullanma eğiliminde olması, ilacın tedavi süresi bittiği halde hala kullanımına devam edilmesi bu yaş grubundaki kişilerin sıklıkla çok sayıda ilaç kullanmalarına (polifarmasi) neden olur. Yaşla beraber genel olarak kullanılan ilaç sayısı da artar. Çoklu ilaç kullanımı yalnızca ilaç etkileşimlerinin ve istenmeyen etkilerin ortaya çıkma olasılığını artırmaz aynı zamanda ortaya çıkan karışık tedavi şeması hastaların tedaviye uyumunu güçleştirir. Yaşlı hastalarda bilişsel fonksiyonlarda gerileme, unutkanlık, görme keskinliğinde azalma, diğer bedensel yetersizliklerde eklendiğinde ilaçların birbirleri ile karıştırılması sonucu tedavide aksaklıklara ve hatta doz aşımına yol açabilir. Yaşlılarda huzursuzluk, konfüzyon, sık sık düşme, depresyon, deliryum, ekstrapiramidal sendromlar, bulantı-kusma, kabızlık gibi belirtiler ortaya çıktığında ilaç yan etkisi de mutlaka değerlendirilmelidir. Yaşlılarda en sık yan etki oluşturan ilaç grubu merkezi sinir sistemi depresyonu yapan ilaçlardır. Bunları antibiyotikler, analjezikler, antikoagülanlar, antihipertansifler, bronkodilatörler, diüretikler ve oral hipoglisemik ajanlar izlemektedir ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Yaşlanma ile ortaya çıkan farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler sonucu ilaç etkisinin değişmesi ve yaşlı hastaların önemli kısmının çoklu ilaç kullanımının olması, ilaç advers etkilerinin bu grupta genel popülasyondan daha fazla oranda görülmesine yol açmaktadır. Yaşlıların hastanelere başvuru nedenlerinin % 12-30'u istenmeyen ilaç etkileri veya etkileşimleridir. Sözü edilen tüm bu nedenlerden dolayı tedavi protokollerinin yanı sıra yaşlı popülasyonda kullanımı risk oluşturabilecek ilaçların kullanımını ve bunlara bağlı ortaya çıkabilecek sorunları azaltmak amacı ile kullanılması uygun olmayan ilaç listeleri oluşturulmaya çalışılmıştır ⁽¹⁵⁾.

Yaşlılarda “potansiyel olarak uygun olmayan ilaçlar” (PUI) (potentially inappropriate medicines (PIM)) listesi ilk olarak 1991’de Amerika Birleşik Devletleri’nde Beer et al. ^(15,16) tarafından yayınlanmıştır. “Beer’s list” olarak anılan bu liste daha sonra güncellenmiş ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ ve yalnız Amerika’da değil çeşitli ülkelerde de uygulanmaya çalışılmıştır. Ancak zaman içerisinde farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda listede yer alan

Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün 2010 yılında yayınladığı “Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Hekimler İçin Yaşlı Sağlığı Tanı ve Tedavi Rehberi”nde yaşlılarda AİK’e yönelik hekimlere kılavuzluk yapabilecek pratik öneriler.

1. İyi bir ilaç kullanım öyküsü alınmalıdır. (Kullandığı tüm ilaçlar ve herbal ürünler belirlenmelidir.)
2. Hastanın bildirdiği sorunlarının ilaca bağlı olup olmadığı değerlendirilmelidir.
3. Tedavi hedefleri belirlenmelidir. (Hastalığa ait bir semptom mu yoksa ilaç yan etkisi mi tedavi edilmek istenmektedir?)
4. Özgül ve akılcı reçeteleme yapılmalıdır.
5. Hasta uyumunu en üst düzeyde sağlayabilmek için olabildiğince basit tedavi rejimleri uygulanmalıdır.
6. Günde tek doz gibi uygulaması kolay dozlama şemaları tercih edilmelidir.
7. Aynı etki ve advers etki profiline sahip ilaç seçenekleri varsa geriatrik yaş grubu ile ilgili verisi olan ilaç tercih edilmelidir.
8. İlaçlar düşük dozda başlanmalı ve titrasyonla doz artırılmalıdır.
9. Çoklu ilaç kullanımından olabildiğince kaçınılmalıdır.
10. Herbal ürünlerin kullanımından kaçınılmalıdır.
11. Aynı anda çok sayıda organ üzerine etkisi olan ilaçlardan kaçınılmalıdır.
12. Özgül olmayan semptomlar için yeni ilaç eklenmemelidir.
13. Olabiliyorsa aynı anda iki yeni ilaca başlanmamalıdır.
14. Her yeni başlanacak ilaç için aşağıdaki sorgulamalar yapılmalıdır:
 - Gerekli mi? (Tedavi hedefi nedir?)
 - Ne zaman kesilecek/kesilecek mi?
 - Yarar/zarar oranı nedir? Yeni bir ilaç eklemek yerine öncelikle farmakolojik olmayan yaklaşımlar denenebilir mi?
 - Bir başka ilacın yan etkisi için mi kullanılıyor? (İlaç yan etkisi için yeni bir ilaç başlamak yerine, ilk ilacın dozunu düşürmek ya da kesmek/değiştirmek daha uygundur.)
 - Seçilecek bir ilaç, mevcut iki hastalık için iyi gelir mi? (Örneğin, anjina ve hipertansiyon birlikteliğinde kalsiyum kanal blokleri kullanımı gibi.) Bu olabiliyorsa tek ilaçla tedavisi denenmelidir.
 - Diğer ilaçlarla etkileşir mi?
 - Hasta, yeni ilaçla ilgili olarak bilgilendirildi mi?
15. En az 6 ayda bir hastaların ilaçları gözden geçirilmelidir.
16. Açık bir endikasyonu olmayan ilaca devam edilmemelidir.
17. Hastaların eline, kullandıkları ilaçlarla ilgili bilgi içeren yazılı bir metin verilmelidir.
18. İlaç yan etkileri konusunda hasta, hasta yakınları, yatan hastalar için hemşireler bilgilendirilmelidir.
19. Tedaviye uyumu artırmak, ilaç dozunu gerektiğinden fazla veya az kullanmalarını önlemek için hastalara, ilaçlarını günlük/haftalık olarak ayırıp saklayabilecekleri özel kutular kullanmaları önerilebilir.
20. Diüretikler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anti epileptik ilaçlar, antikoagülanlar, antiaritmikler ve dijitaler gibi ilaçları kullanan hastaların, düzenli olarak kan testleri veya tedaviye özgü uygun takipleri (karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, ilaç kan düzeyi gibi) yaptırılmalı; olası advers etkiler ve/veya toksisite yönünden değerlendirilmelidirler.

ilaçların güncel olmaması, o ülkede bulunmaması, ülkelerin tedavi protokollerindeki değişiklikler gibi nedenlerle PUI prevalansı büyük farklılıklar göstermiştir⁽¹⁵⁾. Beer’s listesine dayanılarak yapılan çalışmalarda Finlandiya’da yaşlılarda PUI prevalansı % 15⁽²⁰⁾ olarak bulunurken, İtalya’nın Umbria bölgesinde bakım evinde kalan hastalarda % 48 olarak hesaplanmıştır⁽²¹⁾. Fransa, Almanya, Norveç, İngiltere gibi çeşitli ülkelerde kendi ihtiyaçları doğrultusunda, olası terapötik alternatifleri ve tedavi sırasında alınması gereken önlemleri de içeren PUI listelerini oluşturmuştur⁽²²⁻²⁹⁾. Almanya’da, PRISCUS listesi kullanılarak 64 yaş üzeri 73665 kişiyi kapsayan bir çalışmada en az bir PUI reçete edilen yaşlı hasta oranı % 22 (erkeklerde % 18, kadınlarda % 24) olarak saptanmıştır. Bu oran 2010 yılı Alman nüfus verilerine göre ekstrapole edildiğinde 3.7 milyon yaşlı kişinin en az bir PUI kullandığı hesaplanmıştır. Bakım evinde kalanlarda PUI prevalansının % 36.6’ya çıktığı belirtilmiştir. En yüksek PUI prevalansı sırası ile antidepresanlarda, antihipertansiflerde ve antiaritmiklerde bulunmuştur. En sık reçete edilen PUI ların da amitriptilin, tetrazepam,

doksepin, asetildigoksin, doksazosin ve etorikoksib olduğu görülmüştür^(15,29).

Ülkemizde 2010 yılında Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, “Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Hekimler İçin Yaşlı Sağlığı Tanı ve Tedavi Rehberi”ni yayınlamıştır⁽¹³⁾. Rehberde çeşitli hastalıklarda yaşlılarda tanı ve tedavi bilgilerinin yanı sıra yaşlılarda AİK’e yönelik hekimlere kılavuzluk yapabilecek pratik öneriler verilmiştir (Tablo 2). Bu rehberi tamamlayıcı şekilde ülkemiz şartları göz önüne alınarak yaşlılarda PUI listelerinin oluşturulması AOİK önüne geçmek açısından önem taşımaktadır.

SONUÇ

Yaşlılarda tedavi düzenlerken bu dönemin insan yaşamının aynı çocukluk, ergenlik, gebelik gibi kendine özgü farklılıklarının ve özel durumlarının olduğu hatırlanmalıdır. Birden fazla kronik hastalığın beraber görülebildiği yaşlı hastalarda ilaç tedavisi düzenlenir-

ken “düşük dozla başla ve yavaş artır (*start low, go slow*)” ve “çoğu ilacı kes, kullanılacakların dozunu azalt (*stop most, reduce dose*)” yaklaşımı ile AİK sistematiği içerisinde davranılması tedavinin başarısını artıracak ve olası istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasını azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Haber Bülteni, 20 Mart 2013, sayı: 13466.
2. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Geront* 2003; 38: 843-853.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0531-5565\(03\)00133-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0531-5565(03)00133-5)
3. Akıcı A. Akılcı İlaç Kullanımı İlkeleri Doğrultusunda Yaşlılarda Reçete Yazma ve Türkiye’de Yaşlılarda İlaç Kullanımının Boyutları. *Türk Geriatri Dergisi* 2006; Özel Sayı: 19-27.
4. Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK). Birinci Basamak Sağlık Kurumlarında Çalışan Hekimlere Yönelik Akılcı İlaç Kullanımı. SGK Yayın No: 111, Ankara 2013. ISBN: 978-605-4844-05-0.
5. World Health Organization (WHO). Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, World Health Organization, Nairobi, Kenya, WHO/CONRAD/WP/RI, (25-29.12.1985).
6. De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to Good Prescribing. WHO/Action Programme on Essential Drugs, Geneva, 1994. (T.C. Sağlık Bakanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Reçete Yazma Rehberi (Türkçe Çeviri). Ankara, 2003. ISBN: 975-590-092-6).
7. Milton M, Hill-Smithe I, Jackson SHD. Prescribing for older people. *Bri Med J* 2008; 336: 606-609.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39503.424653.80>
PMid:18340075 PMCid:PMC2267940
8. Hinshaw T, Kapusnik-Uner J, Zarowitz B, Matuszeski K. Identifying knowledge gaps in the labeling of medications for geriatric patients. *P&T* 2013; 38(9): 535-540.
9. Mangoni AA, Jackson HD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57-1: 6-14.
10. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs Aging* 2001; 18: 837-851.
<http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200118110-00005>
PMid:11772124
11. Katzung BG. Special Aspects of Geriatric Pharmacology. In Katzung BG (Ed): Basic & Clinical Pharmacology. 11th edition. International Edition, The McGraw-Hill, 2009.
12. Abernethy DR. Drug therapy in elderly. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP (eds). Principles of Clinical Pharmacology, 2nd edition. New York: Academic Press, Elsevier; 2007, 375-388.
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-012369417-1/50064-X>
13. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, “Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Hekimler İçin Yaşlı Sağlığı Tanı ve Tedavi Rehberi” 2010.
14. Gökçe Kutsal Y. Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı. *Türk Geriatri Dergisi* 2006; Özel Sayı: 37-44.
15. Schubert I, Küpper-Nybelen J, Ihle P, Thürmann P. Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany’s elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 719-727.
<http://dx.doi.org/10.1002/pds.3429>
PMid:23585247
16. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al.. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-1831.
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1991.00400090107019>
PMid:1888249
17. Beers MH. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-1536.
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1997.00440350031003>
18. Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. Updating Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-2724.
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.22.2716>
PMid:14662625
19. The American Geriatrics Society. Beers criteria update expert panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-631.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x>
PMid:22376048 PMCid:PMC3571677
20. Leikola S, Dimitrow M, Lyles A, et al. Potentially inappropriate medication use among Finnish non-institutionalized people aged ≥ 65 years: a register-based, cross-sectional, national study. *Drugs Aging* 2011; 28: 227-236.
<http://dx.doi.org/10.2165/11586890-000000000-00000>
PMid:21329402
21. Ruggiero C, Dell’Aquila G, Gasperini B, et al. Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents: the ULISSE project. *Drugs Aging* 2010; 27: 747-758.
<http://dx.doi.org/10.2165/11538240-000000000-00000>
PMid:20809664
22. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1013-1019.
<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.215>
PMid:21670370
23. de Wilde S, Carey I, Harris T, et al. Trends in potentially inappropriate prescribing amongst older UK primary care patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 658-667.
<http://dx.doi.org/10.1002/pds.1306>
PMid:16906628
24. Carey IM, De Wilde S, Harris T, et al. What factors predict potentially inappropriate primary care prescribing in older people? Analysis of UK primary care patient record database. *Drugs Aging* 2008; 25: 693-706.
<http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200825080-00006>
PMid:18665661
25. Matanovic SM, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate medications in the elderly: a comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1123-1139.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-012-1238-1>
PMid:22362342
26. McLeod PJ, Huang A, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997; 156: 385-391.
27. Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725-731.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-007-0324-2>
PMid:17554532
28. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, et al. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescription to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2009; 27: 153-159.
<http://dx.doi.org/10.1080/02813430902992215>
PMid:19462339 PMCid:PMC3413187
29. Holt A, Schmiedl S, Thuermann PA. Potentially inappropriate medications in elderly. The Priscus list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32): 543-551.
PMid:20827352 PMCid:PMC2933536