



## BÖLÜM 35

### Yaşlılık Çağında Psikofarmakolojik Yaklaşımlar

Barış YILBAŞ<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Yaşlanma fizyolojik bir süreç olup vücut sistemlerinin fonksiyonlarında gerilemeye, organ rezervlerinde azalmaya ve çevreye uyum sağlamakta zorlanmaya neden olmaktadır. Böylelikle yaşlılık çağındaki bireyler hastalıklara karşı daha korunsuz ve yatkın hale gelmektedir. Bu dönemde akut ve kronik hastalık sıklığının artması yaşlılarda ilaç kullanımının genel toplumdan fazla olmasına sebep olmaktadır. Buna karşın yeni geliştirilen ilaçlar daha çok genel toplum üzerinde yapıldığından yaşlılarda ilaçların etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili daha az veri bulunmaktadır. Oysa yaşlılarda kullanılan ilaçların etkisini değiştirebilecek faktörlerin bilinmesi büyük bir önem teşkil etmektedir.

Yaşlılık çağında kullanılan ilaçların etkisini değiştirebilecek faktörleri genel olarak iki grupta inceleyebiliriz. Bunlardan ilki ilaçların emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımını kapsayan farmakokinetik faktörlerdir. Diğerleri ise homeostatik kontrol mekanizmaları, doku ve reseptör duyarlılığını içeren farmakodinamik faktörlerdir (1).

#### FARMAKOKİNETİK FAKTÖRLER

**Emilim:** Yaşlanmayla midede hidroklorik asit ve pepsin, pankreasta ise lipaz ve tripsin salınımında düşme ile gastrik motilitede azalma gibi bazı değişiklikler olmasına karşın ilaçların emiliminde belirgin bir değişiklik olması beklenmez. Buna karşın yaşlılarda beslenme düzeninin değişmesi ve kullanılan ilaçlar emilim hızının değişmesine neden olabilir (1,2).

**Biyoyararlanım ve metabolizma:** Mide ve bağırsaktan emilen ilaçlar sistemik dolaşıma geçerken karaciğerde ilk geçişleri sırasında önemli oranda metabolize edilirler. Yaşlılıkta karaciğer kitlesindeki düşme, fonksiyonlarındaki değişim ve kan akımının azalması nedeniyle ilaçların karaciğerdeki 'ilk geçiş metabolizması' azalır. Ayrıca yaşa bağlı olarak karaciğer enzim aktivitesinde azalma meydana gelir. Bunun sonucunda ilaçların yarılanma süreleri uzar, kan konsantrasyonları artar ve klinik olarak önemli yan etkiler oluşabilir (1,2). Psikotrop ilaç kullanan yaşlılarda özellikle sitokrom P450 izoenzimlerinden 1A2, 3A4, 2D6, 2C19, 2B6 ve 2C9 önemlidir (3). Bu enzimlerin

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., barisylbas@gmail.com

tipik kullanan yaşlılarda pnömoni riskinin üç kat arttığı bulunmuştur. Bu risk tedaviye başlanan ilk hafta en yüksek düzeydedir. Atipik antipsikotiklere bağlı gelişen pnömonide olası mekanizmanın ekstrapiramidal sistem yan etkiler, sedasyon ya da ağız kuruluğu sonucunda oluşan aspirasyon olabileceği düşünülmektedir (28).

Atipik antipsikotiklerin kullanımının yıllar içerisinde yaygınlaşmasıyla birlikte tipik antipsikotiklerin yaşlılık çağında kullanımı giderek azalmıştır. Özellikler ekstrapiramidal sistem yan etkileri, parkinson belirtilerini kötüleştirebilmesi ve kognitif işlevlerde bozulmaya neden olabilmesi sebebiyle tipik antipsikotiklerin yaşlılık döneminde kullanımı sınırlıdır. Antipsikotiklerin güvenilirliği ile ilgili yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte yapılan bir araştırmada tipik antipsikotik kullananlarda 6 aylık ölüm oranının atipik antipsikotik kullananlara göre %37 daha fazla olduğu gösterilmiştir (31). Oldukça geniş örneklemliler başka bir çalışmada da benzer şekilde tipik antipsikotik kullanan yaşlılarda 6 aylık ölüm oranı atipik antipsikotik kullananlara göre %32 daha fazla bulunmuştur (32). Tipik antipsikotik kullanımının yaşlılarda pnömoniye yol açabileceği bildirilmiştir (33). Tipik antipsikotiklerin atipikler gibi yaşlılarda düşme ve düşmeye bağlı kırık riskini arttırdığı saptanmıştır (34). Tipik antipsikotiklerin kardiyak yan etkilerinin atipik antipsikotiklere göre daha fazla olduğu öne sürülmektedir (27,28).

## SONUÇ

Yaşlılık döneminde psikotrop ilaç kullanımı, bu döneme özgü fizyolojik değişiklikler, ek hastalıkların neden olduğu sistemik değişimler ve hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçlarla etkileşim olasılığı nedeniyle büyük dikkat gerektirmektedir. Yaşlılarda psikiyatrik tedaviler başlanmadan önce bireyin tıbbi durumu, kullandığı ilaçlar, beslenme durumu gibi kişiye özgü risk faktörleri mutlaka belirlenmelidir. Hastanın kendisi ve varsa bakımvereninden kullandığı ilaçlar ile ilgili ayrıntılı bilgi

alınmalı ve her kontrolde bu bilgiler tekrar gözden geçirilmelidir. Gereksiz ilaç kullanımından kaçınılmalı ve tedavi mümkün olan en düşük doza yapılmalıdır. Diğer taraftan yetersiz tedaviye yol açılmamalıdır. Yaşlılık çağında özellikle antikolinergik etkileri bulunan ve sedasyon yapabilen ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. İlacın farmakokinetiği iyi değerlendirilmeli, bireyin genel durumunda olumsuz bir değişiklik olursa ilaç yan etkileri ve olası ilaç etkileşimleri tekrar araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Geront.* 2003;38:843-853.
2. Mangoni AA, Jackson HD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;57:6-14.
3. Kratz T, Diefenbacher. Psychopharmacological treatment in older people. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116:508-518.
4. Briciu C, Neag M, Muntean D, et al. A pharmacokinetic drug interaction study between nebivolol and paroxetine in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39:535-540.
5. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 60:636-644.
6. Flockhart DA, Drici MD, Kerbusch T, et al. Studies on the mechanism of a fatal clarithromycin-pimozide interaction in a patient with tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:317-324.
7. Etheridge AS, Black SR, Pantel PR, et al. An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, ginkgo biloba, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents. *Planta Med.* 2007;73:731-741.
8. Unger M. Pharmacokinetic drug interactions involving ginkgo biloba. *Drug Metab Rev.* 2013;45:353-385.
9. Hakooz N, Hamdan I. Effects of dietary broccoli on human in vivo caffeine metabolism: a pilot study on a group of Jordanian volunteers. *Curr Drug Metab.* 2007;8:9-15.
10. Kaboli PJ, McClimon BJ, Hoth AB. Assessing the accuracy of computerized medication histories. *Am J Manag Care.* 2004;10:872-877.
11. Preskorn HS. Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline and venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 1995;56:12-21.
12. Walraven van C, Mamdam MM, Wells PS, et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *Brit J Med.* 2001;323:655-658.

13. Shukla R, Khasbage S, Garg MK, et al. Duloxetine-induced hypertensive urgency in type 2 diabetes mellitus with diabetic neuropathy. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(3):213-215.
14. Rodrigues-Amorim D, Olivares JM, Spuch C, et al. A systematic review of efficacy, safety, and tolerability of duloxetine. *Front. Psychiatry.* 2020;11:554899. doi:10.3389/fpsy.2020.554899.
15. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A. Efficacy of duloxetine on cognition, depression and pain in elderly patients with major depression: 8 week double blind placebo controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007;164:900-909.
16. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Double blind randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2002;10:541-550.
17. Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MPD, et al. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(1):44-49.
18. Young RC, Gyulai L, Mulsant BH, et al. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004;12:342-357.
19. Armon C, Shin C, Miller P et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology.* 1996;47:626-35.
20. Perucca E, Aldenkamp A, Tallis R, et al. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand.* 2006; 114:28-37.
21. Perucca E, Grimaldi R, Gatti G, et al. Pharmacokinetics of valproic acid in the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;17:665-669.
22. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA.* 2005; 294:1934-1943.
23. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006; 14:191-210.
24. Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, et al. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol.* 2009; 23:909-914.
25. Jeste DV, Blazer D, Casey D, et al. ANCP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33:957-970.
26. Herrmann N, Lanctôt KL. Do atypical antipsychotics cause stroke? *CNS Drugs.* 2005; 19:91-103.
27. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am J Psychiatry.* 2012; 169:900-906.
28. Trifirò G, Spina E, Gambassi G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: do atypical and conventional agents have a similar safety profile? *Pharmacol Res.* 2009; 59:1-12.
29. Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract.* 2007; 13:13-24.
30. Pratt N, Roughead EE, Ramsay E, et al. Risk of hospitalization for hip fracture and pneumonia associated with antipsychotic prescribing in the elderly: a self-controlled case series analysis in an Australian health care claims database. *Drug Saf.* 2011; 34:567-575.
31. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med.* 2005;353:2335-2341.
32. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients.
33. Trifirò G, Gambassi G, Sen EF, et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients. *Ann Intern Med.* 2010;152:418-425.
34. Landi F, Onder G, Cesari M, et al. Psychotropic medications and risk of falls among community-dwelling frail older people: an observational study. *J Gerontol.* 2005;60:622-626.