

Fiziološke posebnosti starostnikov in njihov vpliv na terapijo z zdravili

Impact of physiological changes on pharmacotherapy in the elderly

Tomaž Vovk

Povzetek: Za starostnike je značilen upad fizioloških funkcij, pogostejša obolevnost in terapija z več zdravili hkrati. Te lastnosti lahko bistveno vplivajo na farmakoterapijo starostnikov. Fiziološke spremembe se pri starostnikih kažejo v spremenjeni farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil. Med farmakokinetičnimi procesi je pri starostnikih največje spremembe opaziti na nivoju metabolizma v jetrih in izločanja preko ledvic. To lahko vodi do zmanjšanja metabolizma predvsem pri učinkovinah, katerih metabolizem je omejen s pretokom krvi skozi jetra. Zmanjšano izločanje preko ledvic pa je lahko klinično pomembno predvsem za učinkovine, ki se izločajo iz telesa le preko ledvic in imajo hkrati tudi ozko terapevtsko širino. Farmakodinamične spremembe se pri starostnikih lahko pokažejo na nivoju receptorjev, prevajanja signalov ali homeostatskih mehanizmov. S stališča farmakoterapije so pri starostnikih najpomembnejše farmakodinamične spremembe opazne na centralnem živčnem, kardiovaskularnem in respiratornem sistemu. Neglede na trenutno poznavanje fizioloških sprememb pri starostnikih, bi boljše razumevanje sprememb lahko pripomoglo k večji učinkovitosti in varnosti farmakoterapije pri starostnikih.

Ključne besede: starostniki, fiziološke spremembe, zdravila, farmakokinetika, farmakodinamika

Abstract: Elderly are characterized by impairment in the physiological functions, comorbidity and polypharmacy. These characteristics influence their pharmacotherapy. Age-related physiological changes influence drug pharmacokinetics and pharmacodynamics. Important pharmacokinetic changes are observed in drug metabolism in the liver and elimination via kidney. Drugs with blood flow limited metabolism are most prone to decreased metabolism. Renal elimination is decreased and clinically important for drugs which are predominantly eliminated from the human body via kidney and have low therapeutic index. Age-related changes in pharmacodynamics may occur at the receptor, signal transduction or homeostatic mechanisms levels. The most important physiological changes which concern pharmacotherapy are observed in central neural, cardiovascular and respiratory system. Regardless of the present knowledge of physiological changes in the elderly, a better understanding of changes could improve the efficacy and safety aspects of pharmacotherapy in elderly.

Key words: elderly, physiological changes, drugs, pharmacokinetics, pharmacodynamics

1 Uvod

Bioloških kazalnikov, s katerimi bi lahko merili staranje ne poznamo, zato je opredelitev skupine starostnikov težavno. Najpogosteje uvrščamo v to skupino ljudi, ki so stari 65 ali več let (1). Staranje lahko definiramo kot večplasten fenomen, katerega značilnost je časovno odvisen upad fizioloških funkcij (2). Ta upad je progresiven, naključen, s spremljajočo zmanjšano zmožnostjo reprodukcije ter povečano umrljivostjo. Oslabljena funkcija številnih sistemov in organov povečuje občutljivost starostnikov na stres, povzročen tako z eksogenimi kot endogenimi dejavniki. Prevalenca obolenj in umrljivosti se z leti eksponentno povečujeta. Zato je starost eden izmed glavnih dejavnikov tveganja za razvoj večine obolenj v razvitem svetu. Starostniki porabijo dva- do petkrat več zdravil kot ostali ljudje (2).

Omenjene lastnosti starostnikov narekujejo previdnost pri predpisovanju in uporabi zdravil pri tej starostni skupini. V prispevku bodo predstavljeni osnovni mehanizmi staranja in vpliv fizioloških posledic staranja na farmakokinetične in farmakodinamične spremembe zdravil.

2 Proces staranja

Mehanizmi, ki so vpleteni v proces staranja na nivoju celic in najverjetneje prispevajo k starostnim spremembam, so oksidativen stres, disfunkcija mitohondrijev, krajšanje telomer in ostali genetski mehanizmi, ki vodijo do nepopravljivih napak DNA. Le-ti najverjetneje prispevajo k s starostjo povezanim spremembam v adaptacijskem odzivu, vključno s farmakološkimi (2).

2.1 Oksidativen stres

Danes obstajajo številni dokazi, ki podpirajo povezavo med procesom staranja in oksidativnimi poškodbami, povzročenimi z reaktivnimi kisikovimi spojinami (RKS). Glavni vzrok za povezavo staranja in RKS je ta, da lahko s pomočjo RKS razložimo opažanje, da imajo živali z visoko stopnjo metabolizma krajšo življenjsko dobo. S staranjem prihaja do kopičenja oksidativnih poškodb bioloških makromolekul, kar naj bi predstavljajo osnovo za celično staranje in vodilo celice v smrt (2-5).

2.2 Mitohondriji in staranje

Mitohondriji so tako vir kot tudi tarča oksidativnega stresa, kar je osnova za mitohondrijsko teorijo staranja. RKS, ki nastajajo v mitohondrijih, naj bi povzročile kopičenje mutacij mitohondrijske deoksiribonukleinske kisline (DNK). Napačno kodiranje polipeptidov naj bi se izražalo v obliki nenormalne aktivnosti procesov prenosa elektronov v dihalni verigi in oksidativne fosforilacije. Napake v dihalni verigi naj bi ponovno vodile do povečanega nastanka RKS in s tem sklenile začaran krog s procesom celičnega staranja. V prid tej teoriji so dokazi, da se s staranjem zniža aktivnost mitohondrijske dihalne verige v številnih mišičnih tkivih in jetrih. Prav tako se v teh tkivih s staranjem zmanjša integriteta mitohondrijske DNK, kar se kaže s kopičenjem delecij (izguba) in duplikacij (podvojevanje) dela kromosoma ali dela gena ter točkastih mutacij (2, 5).

2.3 Telomere in celično staranje

Somatske celice preidejo po določenem številu delitev v stanje, ko je celična propagacija neodzivna na mitotične dejavnike. Število celičnih delitev naj bi po tej teoriji staranja določalo maksimalno življenjsko dobo organizma. Ena izmed razlag končnega števila celičnih delitev izhaja iz telomer. To so nukleoproteinske strukture na koncih DNK s ponavljajočo sekvenco. Pri vsaki delitvi somatskih celic se del telomer izgubi. Izguba preprečuje nadaljnje celične delitve. V prid tej teoriji staranja sodi dokaz, da je maksimalno število celičnih delitev človeških

fibroblastov *in vitro* odvisno od starosti donorja celic. Maksimalno število delitev fibroblastov pa korelira z maksimalno življenjsko dobo različnih vrst (2, 4, 5).

2.4 Apoptoza

Staranje je povezano z motnjami regulacije apoptoze (programirana celična smrt). Pri staranju naj bi prišlo do povečanja apoptoze. Apoptozo možganskih celic so dokazali pri s starostjo povezanih neurodegenerativnih obolenjih ter pri procesu staranja (2).

2.5 Kalorijska restrikcija

Kalorijska restrikcija pomeni dieto, pri kateri so kalorije v obroku za 30 do 40 % nižje v primerjavi z običajnim obrokom. Kalorijska restrikcija poveča življenjsko dobo pri kvasovkah, vinskih mušicah, črvih, glodalcih in verjetno tudi pri primatih. Kljub temu da so številne študije potrdile učinkovitost kalorijske restrikcije, pa mehanizma, preko katerega pride do podaljšanja življenjske dobe, ne poznamo. Ker kalorijska restrikcija upočasni metabolizem in s tem tudi nastajanje RKS, bi lahko bila oksidativni stres in staranje mitohondrijev eden izmed mehanizmov tega procesa (2, 4, 5).

3 Fiziološke spremembe staranja in njihov vpliv na farmakokinetiko zdravil

Proces staranja lahko vpliva na absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje učinkovin. Do nedavnega je veljalo prepričanje, da se farmakokinetični procesi s starostjo zelo spremenijo, novejša raziskave pa kažejo, da so te spremembe bolj blage. Glavni razlog za to je, da so bile opažene farmakokinetične spremembe bolj posledica spremljajočih se obolenj kot pa procesa staranja, saj so mnoge študije vključevale obolele ne pa zdravih starostnikov (2, 6). Poleg metabolizma je izločanje preko ledvic verjetno najbolj podvrženo

Preglednica 1: S starostjo povezane fiziološke spremembe in njihov vpliv na farmakokinetiko (1).

Table 1: Age-related physiological changes and their pharmacokinetic consequence (1).

Proces	Fiziološke spremembe pri starostnikih	Vpliv na farmakokinetiko
Absorpcija	Povečan želodčni pH	Zmanjšana hitrost absorpcije, redkeje tudi obseg absosp.
	Upočasnjeno praznjenje želodca	
	Zmanjšan pretok krvi skozi črevo	
	Zmanjšana absorpcijska površina	
Porazdelitev	Zmanjšana gastrointestinalna motiliteta	
	Povečanje telesnih maščob	Povečan V in $t_{1/2}$ lipofilnih učinkovin
	Zmanjšanje telesnih tekočin	Povečanje plazemske koncent. hidrofilnih učinkovin
	Znižanje koncentracije serumskih albuminov	Povečanje proste frakcije nekaterih kislih in močno vezanih učinkovin na plazemske proteine
Metabolizem	Zvišanje koncentracije α 1-glikoproteinov	Znižanje proste oblike bazičnih učinkovin
	Znižan jetrni pretok krvi	Zmanjšanje je lahko očistek Učinek prvega prehoda je lahko zmanjšan (večji F)
Izločanje	Zmanjšana masa jeter	Faza I metabolizma je lahko pri nekaterih učinkovinah zmanjšana
	Zmanjšan ledvični pretok krvi in hitrost glomerulne filtracije	Ledvični očistek učinkovin je lahko zmanjšan

V - volumen porazdelitve; $t_{1/2}$ - biološka razpolovna doba; F - biološka uporabnost

starostnim spremembam. V preglednici 1 so zbrane fiziološke spremembe, ki nastanejo kot posledica procesa staranja in njihov vpliv na farmakokinetiko učinkovin.

3.1 Absorpcija

Med fiziološke dejavnike, ki vplivajo na absorpcijo učinkovin iz gastrointestinalnega trakta sodijo predvsem gastrointestinalna permeabilnost, motiliteta, prekrvavljenost in prenašalci ter želodčni pH.

Velika večina raziskav kaže, da se *sekrecija želodčne kisline* s starostjo zmanjšuje. Kljub temu pa nekatere raziskave kažejo, da ima le 5 do 10 % kavkazijskih starostnikov sekundarno hipoklorijo zaradi atrofije želodčne sluznice in da večina ohrani nespremenjeno sekrecijo želodčne kisline (2). Novejše raziskave kažejo, da proces staranja ne vpliva na sekrecijo želodčne kisline pri starostnikih, negativnih na okužbo s *Helicobacter pylori* ali v odsotnosti atrofije želodčne sluznice (7, 8). Med drugim je zmanjšana sekrecija želodčne kisline lahko pri starostnikih povzročena tudi zaradi široke uporabe inhibitorjev protonске črpalke ter H₂ antagonistov. Zmanjšana kislost želodčne vsebine lahko prizadene predvsem absorpcijo učinkovin, kot so ketokonazol, estri ampicilina in železovi kompleksi, ki potrebujejo za absorpcijo kislo okolje (2). Gastrointestinalna motiliteta se s starostjo zmanjšuje. Proces staranja vpliva na upočasnjeno praznjenje želodca, upočasnjeno peristaltiko in upočasnjen prehod preko debelega črevesa, ki nastane predvsem zaradi zmanjšanega oživčenja. Poleg tega se s staranjem zmanjšuje pretok krvi skozi črevo in celokupna površina tankega črevesa (8). *Transport učinkovin* skozi steno gastrointestinalnega trakta je za večino učinkovin, ki prehajajo s pasivno difuzijo, nespremenjen. Tudi za aktiven transport s prenašalci predpostavljajo, da je neodvisen od starosti ljudi. Ne glede na to pa dosedaj še ni objavljenih rezultatov študij, ki bi proučevale ekspresijo in funkcijo prenašalcev v gastrointestinalnem traktu starostnikov (1). Pri transportu učinkovin v sistemsko cirkulacijo so le-te izpostavljene *predsistemskemu metabolizmu* v steni črevesa in v jetrih. Posledice procesa staranja na metabolizem v črevesni steni še niso dovolj dobro razjasnjene. Vpliv starosti na metabolizem v jetrih pa bo bolj podrobno predstavljen v ločenem poglavju. Zaključimo torej lahko, da staranje vpliva na številne procese absorpcije učinkovin in potencialno lahko pripomore k zmanjšani ali povečani absorpciji. Potencialne spremembe absorpcije so opazne predvsem na hitrosti absorpcije, medtem ko je obseg absorpcije redko spremenjen. Kljub temu pa obstajajo le redki primeri, kjer se te spremembe tudi klinično odražajo.

3.2 Porazdelitev

Na porazdelitev učinkovin v telesu bodo imele največji vpliv spremembe telesnih tekočin, mišičevja, maščevja in plazemskih proteinov.

S staranjem se poveča količina *telesnih maščob* za približno 20 do 40 %, medtem ko se zniža količina *telesnih tekočin* za 10 do 15 % (8). Prav tako se s staranjem zmanjša količina nemaščobnega tkiva. Posledično se s staranjem volumen porazdelitve lipidotopnih učinkovin poveča, kar velja za amiodaron, diazepam, tiopental, lignokain in verapamil. Glavna posledica povečanja volumna porazdelitve je podaljšana biološka razpolovna doba. Volumen porazdelitve vodotopnih učinkovin, kot so gentamicin, digoksin, etanol, teofilin, cimetidin, litij, famotidin in acetilsalicilna kislina, se s staranjem zmanjša

(1, 6, 9). Vendar pa se vpliv zmanjšane volumna porazdelitve vodotopnih učinkovin največkrat izniči z zmanjšanim očiščkom, zato to zelo malo vpliva na spremembo biološke razpolovne dobe. Za veliko večino učinkovin lahko zaključimo, da se s starostjo povezane spremembe telesnih tekočin in maščevja ne izražajo na kliničnem nivoju (8).

Proces staranja navadno nima kliničnega učinka na spremembe, povezane z vezavo učinkovin na *plazemske proteine* (1, 2, 6, 8). Kisle učinkovine, kot so diazepam, fenitoin, varfarin in salicilna kislina, so pretežno vezane na albumine. Bazične učinkovine, kot sta lignokain in propranolol, pa so vezane na $\alpha 1$ kislih glikoproteine. S staranjem se koncentracija albuminov zmanjša za 10 % oz. se ne spreminja, medtem ko je pri koncentraciji $\alpha 1$ kislih glikoproteinov opazna težnja večanja (2). Raziskave, ki so proučevale vpliv staranja na proces vezave učinkovin, so precej nekonsistentne in ne dajejo jasnih zaključkov. Novejše analize kažejo, da spremembe v vezavi na plazemske proteine ne vplivajo na koncentracijo proste učinkovine po peroralni aplikaciji. Omenjene spremembe so verjetne le za učinkovine z veliko ekstrakcijo v jetrih, močno vezavo na plazemske proteine in intravensko aplikacijo. Za terapijo starostnikov so med temi najpomembnejše doksorubicin, fentanil, haloperidol, lidokain, midazolam, propofol, propranolol in verapamil (2, 10).

Na porazdelitev učinkovin lahko pomembno vplivajo tudi *prenašalni proteini*. Za P-glikoprotein je značilno, da predstavlja obrambo organizma pred ksenobiotiki. Nahaja se v hepatocitih, intestinalni mukozji ter v krvno možganski pregradi in iz tkiv odstranjuje predvsem lipofilne učinkovine. Učinkovine, ki so njegovi substrati imajo zato lahko zmanjšan volumen porazdelitve. Študija, v kateri so na celičnem modelu *ex vivo* raziskovali funkcijo P-glikoproteina, je pokazala, da se le-ta ne razlikuje med mladimi zdravimi ljudi, zdravimi starostniki in starostniki, ki so oboleli. Le pri primerjavi TT genotipa so dokazali razlike v funkciji P-glikoproteina med mladimi zdravimi ljudmi in obolelimi starostniki, kar kaže, da imata starost in obolenja le manjši vpliv na funkcijo P-glikoproteinov (11). Raziskav aktivnosti prenašalcev pri starostnikih je žal premalo, zato jasnih zaključkov o vplivu staranja na njihovo aktivnost ne moremo podati.

3.3 Metabolizem

Metabolizem učinkovin poteka pretežno v jetrih. Ta proces je odvisen predvsem od jetrne perfuzije, intrinzičnega očiščka oz. kapacitete/aktivnosti jetrnih encimov in sposobnosti vezave na proteine. Učinkovine so v procesu metabolizma izpostavljene fazi I, pretvorbi v bolj polarne metabolite, in fazi II, za katero so značilne reakcije konjugacije. Visok jetrni intrinzični očišek je značilen predvsem za učinkovine, ki se hitro metabolizirajo. Metabolizem teh spojin je omejen z jetrnim pretokom krvi. Učinkovine z majhnim intrinzičnim očiščkom pa se počasi metabolizirajo. Njihov jetrni očišek je odvisen predvsem od encimske aktivnosti jeter, torej gre za kapacitivno omejen metabolizem (2).

S staranjem se zmanjša *krvni pretok skozi jetra* za 20 do 50%, prav tako pa tudi velikost jeter za 20 do 30% (1, 2, 8, 9). Zmanjšani so tudi pretok žolča, sinteza proteinov, lipidov in glukoze (9).

Na osnovi različnih raziskav lahko trdimo, da se vsebnost mikrosomov in *aktivnost jetrnih encimov* najverjetneje delno ali sploh ne spreminja

s starostjo. Kljub temu pa lahko opazimo, da se jetrni očistek učinkovin pri nekaterih starostnikih zmanjša tudi do 30%. Očistek učinkovin s citokromi P450 (CYP), ki so odgovorni za metabolizem I. faze, je lahko pri starostniki delno oslavljen. To je najverjetneje posledica zmanjšane krvnega jetrnega pretoka in zmanjšanja velikosti jeter. Reakcije II. faze metabolizma pa procesa staranja ne prizadenejo (8). Na osnovi teh ugotovitev lahko zaključimo, da bo pri starostnikih bolj okrnjen metabolizem učinkovin z visokim jetrnim očistkom, torej tistih, katerih metabolizem je omejen z jetrnim pretokom krvi (2, 9) (preglednica 2).

Vpliv staranja na različne CYP ostaja nejasen. Številne študije so zaključile, da je aktivnost CYP nespremenjena s starostjo, prav tako niso zaznali sprememb v afiniteti do njihovih substratov. Zmanjšan jetrni očistek učinkovin, ki se metabolizirajo s CYP, so zato pripisali zmanjšanemu krvnemu pretoku in velikosti jeter. Družina CPY3A je s stališča metabolizma učinkovin s CYP najpomembnejša. Preko CYP3A4 se metabolizira 50 % učinkovin. Študije na človeških jetrnih mikrosomih niso dokazale vpliva staranja na njihovo aktivnost (8, 12). V študiji, pri kateri so proučevali očistek amlodipina (CYP3A4), so dokazali zmanjšan navidezni očistek z večanjem starosti bolnikov, vendar le pri specifičnih populacijah starostnikov (13). Med pomembnejšimi substrati za proučevanje aktivnosti CYP3A4 je tudi midazolam. Vpliv starosti na farmakokinetiko in farmakodinamiko midazolama sta zelo podrobno proučevali dve študiji (14, 15). Obe sta dokazali, da je očistek midazolama enak pri mladih odraslih in starostnikih. Poleg CYP3A4 je za metabolizem učinkovin pomemben tudi CYP2D6. Predvsem novejša raziskava kažejo, da lahko proces staranja vpliva na zmanjšan metabolizem substratov CYP2D6 (16). Aktivnost jetrnih CYP se lahko bistveno poveča še pod vplivom indukcije. Vpliv procesa staranja na indukcijo citokromov so raziskovali predvsem z induktorjem rifampicin-om. Učinek rifampicin-a na metabolizem verapamila in propafenona, ki se metabolizirata s CYP3A, CYP1A, CYP2C ali CYP2D, so raziskovali pri starostnikih in mladih odraslih ljudeh. Tako raziskava ki je proučevala metabolizem verapamila kot tudi raziskava na propafenonu, sta pokazali, da je njun metabolizem po indukciji z rifampicinom enak pri starostnikih in mladih odraslih ljudeh (17, 18).

3.4 Izločanje

Izločanje učinkovin preko ledvic je odvisno predvsem od pretoka krvi skozi ledvice, glomerulne filtracije ter tubulne sekrecije in reabsorpcije.

Po 40. letu starosti prihaja do progresivne glomeruloskleroze, kar vodi do upada števila funkcionalnih glomerulov (9). Staranje vpliva na zmanjšanje mase ledvic za približno 25 do 30 %. *Ledvični krvni pretok*

se po 40. letu starosti zmanjša za 1% letno. Prav tako se tudi *glomerulna filtracija* (GFR) zmanjša za 0,75 do 1,05 ml/min letno. Vzporedno z upadom funkcije glomerulov se zmanjšuje tudi funkcija tubulov (19). Funkcija ledvic naj bi bila zmanjšana le pri dveh tretjinah ljudi, pri ostalih pa starost ne vpliva na spremembo funkcije ledvic. Raziskave, ki so iz skupine starostnikov izključile tiste s hipertenzijo in kardiovaskularnimi obolenji, so ugotovile, da ima proces staranja le manjši vpliv na izločanje preko ledvic in da je ta bolj posledica obolenj (1, 2, 8).

Vpliv procesa staranja na ledvično izločanje se bo na kliničnem nivoju izrazil predvsem v odvisnosti od obsega ledvičnega izločanja učinkovine v primerjavi s celotnim izločanjem učinkovin ter z njeno terapevtsko širino. Z učinkovinami, ki se izločajo iz telesa le preko ledvic ter imajo tudi ozko terapevtsko širino, je bilo na starostnikih narejenih največ raziskav za *litij*, *digoksin* in *aminoglikozide*. Raziskave farmakokinetike litija so pokazale, da je volumen porazdelitve v spodnjem delu intervala »običajnih« vrednosti ostale populacije. Prav tako je očistek starostnikov v primerjavi z mlajšimi odraslimi ljudmi v spodnjem delu intervala. Na plazemske vrednosti litija pri starostnikih zato bolj kot proces staranja vplivata prisotnost sočasnih obolenj in pa sočasno zdravljenje z drugimi zdravili. Pri terapiji starostnikov z litijem se navadno svetuje znatno znižanje odmerka (30-50 %) in spremljanje plazemskih koncentracij (1, 2, 8, 20). Ker se gentamicin izloča preko GFR več kot v 90 %, bi morale s starostjo povezane spremembe ledvične funkcije in telesnih tekočin vplivati na njegovo odmerjanje pri starostnikih. Raziskave so pokazale, da je ledvični očistek le rahlo znižan, medtem ko je volumen porazdelitve nespremenjen. Avtorji teh raziskav so zaključili, da farmakokinetika gentamicina ni odvisna od starosti in da je ledvična toksičnost pri enkratnem dnevnomu odmerjanju pri starostnikih redka. Vseeno pa se svetuje spremljanje plazemskih koncentracij gentamicina pri starostnikih, saj lahko na spremembe v farmakokinetiki le tega vplivata tudi prisotnost sočasnih obolenj in polifarmacija (2, 21, 22). Podobno kot v zgornjih dveh primerih so tudi raziskave terapije starostnikov z digoksinom pokazale, da je pojav toksičnosti pri starejših pogostejši in da je to povezano s staranjem in prisotnost sočasnih obolenj ter sočasne terapije z drugimi zdravili (23).

Odmerjanje učinkovin, ki se pretežno izločajo preko ledvic, je osnovano predvsem na ocenjevanju GFR. Najpogosteje uporabljeni empirični metodi za ocenjevanje GFR, ki temeljita na merjenju serumske koncentracije kreatinina, sta metoda Cockcroft-Gault in metoda Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Proces staranja vpliva na zmanjšanje mišične mase in s tem tudi na zmanjšanje nastajanja kreatinina. Hkrati pa staranje vpliva tudi na zmanjšanje GFR.

Preglednica 2: Vpliv staranja na jetrni metabolizem učinkovin, katerih metabolizem je omejen z jetrnim pretokom krvi ali jetrno kapaciteto (9).

Table 2. Effect of age on »blood flow-limited« or »capacity-limited« hepatic drug metabolism (9).

	Metabolizem starostnikov	
	Zmanjšan	Nespremenjen
Omejen z jetrnim pretokom krvi	amitriptilin, imipramin, lidokain, morfin, petidin, propranolol, verapamil	
Kapacitivno omejen	fenazon, teofilin	diazepam, digitoksin, fenitoin, salicilna kislina, valprojska kislina, varfarin

Posledično ostajajo koncentracije kreatinina nespremenjene, kar je vzrok za napačno ocenitev GFR. Ker Cockcroft-Gautova metoda zelo podceni GFR, je metoda MDRD vseeno bolj sprejemljiva za ocenjevanje GFR pri starostnikih. Mnogi pa za določanje GFR zagovarjajo uporabo kazalnika cistatin C, ker je manj izpostavljen vplivu zunanjih dejavnikov (1, 8, 24).

4 Fiziološke spremembe staranja in njihov vpliv na farmakodinamiko zdravil

Proces staranja povzroča poleg farmakokinetičnih tudi farmakodinamične spremembe, ki se kažejo s spremenjeno občutljivostjo na delovanje posameznega zdravila. Za farmakološki učinek so poleg koncentracije na mestu delovanja pomembni še število receptorjev v tarčnem organu, sposobnost celic, da se odzovejo na aktivacijo receptorja - torej prevajanje signala - in homeostatski mehanizmi, ki preko povratnih zank ohranjajo stanje v ravnotežju. S starostjo povezane farmakodinamične spremembe lahko nastanejo na vseh treh nivojih. Farmakodinamična sprememba ima lahko za posledico spremenjeno jakost ali učinkovitost delovanja učinkovine. V nadaljevanju so predstavljene farmakodinamične spremembe v centralnem živčnem, kardiovaskularnem in respiratornem sistemu ter v ostalih sistemih, ki so pomembni s stališča farmakoterapije starostnikov. V preglednici 3 so predstavljeni primeri učinkovin in njihova sprememba v farmakodinamičnem delovanju pri starostnikih.

Preglednica 3: Farmakodinamično delovanje nekaterih učinkovin pri starostnikih (8).

Table 3: Selected pharmacodynamic effects in the elderly (8).

Učinkovina	Farmakodinamično delovanje	S starostjo povezane spremembe
albuterol	bronhodilatacija	↓
benzodiazepini	učinek na CŽS, sedacija, motnje ravnotežja	↑
klonidin	α1-adrenergični učinek	↔
diltiazem	znižanje krvnega tlaka	↑
	podaljšanje PR intervala (akutno)	↓
difenhidramin	motnje ravnotežja	↔
enalapril	inhibicija ACE	↔
furosemid	diureza	↓
heparin	antitrombotični učinek	↔
izoproterenol	kronotropni učinek	↓
morfin	analgetični učinek	↑
	respiratorna depresija	↔
fenilefrin	α1-adrenergični učinek	↔
propranolol	negativni kronotropni učinek	↓
skopolamin	kognitivni učinki	↓
verapamil	akutni antihipertenzivni učinek	↑
varfarin	antitrombotični učinek	↑

CŽS - centralno živčni sistem; PR - čas prevajanja v atrioventrikularnem vozlu; ACE - angiotenzin konvertaza;
 ↑, ↓, ↔ - zvišano, znižano, nespremenjeno delovanje

4.1 Centralni živčni sistem

Med 20. in 80. letom starosti se teža možganov zmanjša za 20 %, prav tako se zmanjša število nevronov v različnih področjih možganov. Značilno je zmanjšanje sive možganovine in števila sinaps, medtem ko bela možganovina ostane nespremenjena. Za *dopaminergični sistem* je pri starostnikih značilno zmanjšanje dopamina, upad nevronov in števila dopaminskih D1 ter D2 receptorjev, kar vodi do povečane dovzetnosti za pojav ekstrapiramidnih simptomov, predvsem pri uporabi klasičnih antipsihotikov. S starostjo povezane spremembe *GABA sistema* (γ aminomaslena kislina) se ne kažejo le na številu receptorjev, temveč tudi na zgradbi posameznih podenot. Te naj bi bile odgovorne za povečano občutljivost starostnikov na delovanje benzodiazepinov. Poleg sedacije naj bi bila povečana še zmedenost, ataksija in psihomotorna oslabitev ter motnja kratkoročnega spomina in kognitivnih funkcij. Kronična in zelo razširjena uporaba benzodiazepinov pri starostnikih je zato eden izmed glavnih vzrokov za pogoste padce in zlome, opažene pri tej populaciji. Tudi pri *holinergičnem sistemu* lahko opazimo upad števila nevronov in receptorjev, kar naj bi se odražalo predvsem na motnjah kognitivnih funkcij. Antiholinergično delovanje tricikličnih antidepresivov naj bi bilo zato pri starostnikih povečano. Ker selektivni inhibitorji prevzema serotonina nimajo pomembnih holinergičnih učinkov, bi morali biti zdravilo izbora za zdravljenje depresije pri starostnikih. Za starostnike je značilno tudi povečano delovanje anestetikov in morfinskih analgetikov, kar lahko ob nespremenjenem odmerjanju vodi do prekomerne sedacije, respiratorne depresije in zmanjšanja obrambnih refleksov (8, 9, 25).

4.2 Kardiovaskularni sistem

Pri starostnikih lahko opazimo spremembe v kardiovaskularnem sistemu, ki vključujejo zmanjšano elastičnost in complianco aorte ter večjih arterij. Staranje je povezano tudi z zmanjšano intrinzično frekvenco srca in zmanjšano prevodnostjo atrioventrikularnega vozla (6). Za *β adrenergičen sistem* velja, da se s staranjem zmanjšuje število receptorjev, oslabijo pa tudi mehanizmi, odgovorni za nastajanje in prevajanje signala. Posledično se lahko spremeni delovanje tako adrenergičnih agonistov kot antagonistov. Učinek β blokatorjev je zmanjšan, vendar je to lahko tudi posledica znižanih koncentracij renina pri starostnikih. Delovanje izoproterenola je zmanjšano pri starostnikih, kar se kaže s potrebami po večjih odmerkih za enak učinek kot pri mlajši populaciji. V nasprotju z β adrenergičnim sistemom pa sprememb v odzivnosti α adrenergičnega sistema pri starostnikih ni (8, 9). Najbolj tipičen primer sprememb v delovanju homeostatskih mehanizmov pri starostnikih je povečana občutljivost na posturalno hipotenzijo. Ta je posledica predvsem s starostjo povezane oslabitve baroreceptorskega refleksa in kardiovaskularnimi spremembami pri starostnikih. Učinkovine, ki znižajo krvni tlak, lahko še povečajo dovzetnost starostnikov za razvoj posturalne hipotenzije in z njo povezanih omedlevic in zlomov (9, 25). Večji in podaljšani čas prevajanja srčne mišice starostnikov se najbolj opazi pri uporabi diltiazema, medtem ko je učinek verapamila na prevodnost manjši. Ima pa verapamil pri starostnikih večje učinke na krvni tlak in frekvenco srca (6, 26). Delovanje tricikličnih antidepresivov in klasičnih antipsihotikov ima lahko pri starostnikih pogostejše neželene učinke na srce, kar se kaže s podaljšanim časom prevajanja in posledično možnimi ventrikularnimi tahikardijami. Njihova ustrežna zamenjava so lahko selektivni inhibitorji prevzema serotonina in novejši antipsihotiki (9, 27, 28).

4.3 Respiratorni sistem

Opisan upad β adrenergičnega sistema velja tako za kardiovaskularni kot tudi za respiratorni sistem. V raziskavi bronhodilatatornega delovanja albuterola so pri starostnikih ugotovili, da je učinek zmanjšan in zakasnel v primerjavi z mlajšimi odraslimi ljudmi. Starost pa ni imela vpliva na bronhodilatatorno delovanje albuterola in metaproterenola v raziskavi metaholinsko inducirane bronhokonstrikcije (8).

4.4 Ostali sistemi

Sistem renin-angiotenzin-aldosteron je oslavljen, saj se s starostjo zmanjša izločanje renina. Kljub temu je delovanje inhibitorjev angiotenzin konvertaze neodvisno od starosti. Starostniki imajo povečano občutljivost na antikoagulantno delovanje kumarinov in zato tudi povečano tveganje za razvoj krvavitev. Te so lahko posledica tako farmakokinetičnih sprememb kot tudi farmakodinamičnih sprememb pri starostnikih. Zaradi znižanega izločanja inzulina imajo starostniki zmanjšano glukozno toleranco. Starost je zato dejavnik tveganja za razvoj hipoglikemije pri terapiji z derivati sulfoniluree. Neželeni učinki nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) na gastrointestinalnem traktu in ledvicah so pogostejši pri starostnikih. 3 do 4 % starostnikov, ki se zdravijo z NSAID, bo imelo neželene učinke na gastrointestinalnem traktu, medtem ko se bodo le-ti pojavili le pri 1% ostale odrasle populacije (9).

5 Sklep

Proces staranja in nastale fiziološke spremembe vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil. Čeprav so te spremembe lahko zelo velike, sta predvsem prisotnost sočasnih obolenj in sočasna terapija z večimi zdravili glavna vzroka za spremenjeno odzivnost starostnikov. Če želimo svoje znanje o starostnikih izboljšati, potem moramo povečati vključevanje zdravih in bolnih starostnikov v klinična preskušanja, saj so bili le-ti v preteklosti mnogokrat neupravičeno izključeni iz raziskav. Današnje znanje o spremembah farmakološkega odziva starostnikov ima le slabo napovedno moč, zato se pri izbiri ustreznega odmerka zdravila še vedno poslužujemo zlatega pravila »začni z nizkimi odmerki in jih počasi povečuj«.

6 Literatura

1. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41 (2): 67-76.
2. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56 (2): 163-84.
3. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408 (6809): 239-47.
4. Halliwell B, Gutteridge, JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Fourth Ed ed. Oxford University Press, 2007.
5. Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, et al. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med* 2007; 43 (4): 477-503.
6. 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.
7. Haruma K, Kamada T, Kawaguchi H, et al. Effect of age and *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (3): 277-83.
8. Shi S, Morike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64 (2): 183-99.
9. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38 (8): 843-53.
10. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71 (3): 115-21.
11. Brenner SS, Klotz U. P-glycoprotein function in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60 (2): 97-102.
12. Parkinson A, Mudra DR, Johnson C, et al. The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199 (3): 193-209.
13. Kang D, Verotta D, Schwartz JB. Population analyses of amlodipine in patients living in the community and patients living in nursing homes. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (1): 114-24.
14. Platten HP, Schweizer E, Dilger K, et al. Pharmacokinetics and the pharmacodynamic action of midazolam in young and elderly patients undergoing tooth extraction. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63 (5): 552-60.
15. Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, et al. The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65 (6): 630-9.
16. O'Connell MB, Frye RF, Matzke GR, et al. Effect of conjugated equine estrogens on oxidative metabolism in middle-aged and elderly postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2006; 46 (11): 1299-307.
17. Fromm MF, Dilger K, Busse D, et al. Gut wall metabolism of verapamil in older people: effects of rifampicin-mediated enzyme induction. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45 (3): 247-55.
18. Dilger K, Hofmann U, Klotz U. Enzyme induction in the elderly: effect of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propafenone. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67 (5): 512-20.
19. Muhlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 1999; 45 (5): 243-53.
20. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 16 (3): 165-77.
21. Raveh D, Kopyt M, Hite Y, et al. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *Qjm* 2002; 95 (5): 291-7.
22. Triggs E, Charles B. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (4): 331-41.
23. Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, et al. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 17 (5): 353-62.
24. Laroche ML, Charnes JP, Marcheix A, et al. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: Cockcroft-Gault formula versus modification of diet in renal disease formula. *Pharmacotherapy* 2006; 26 (7): 1041-6.
25. Stratton MA. Pharmacodynamic considerations in the elderly. *Exp Lung Res* 2005; 31 Suppl 1: 84-6.
26. Schwartz JB. Calcium antagonists in the elderly. A risk-benefit analysis. *Drugs Aging* 1996; 9 (1): 24-36.
27. De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, et al. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview. *Drug Saf* 2002; 25 (4): 263-86.
28. Turnheim K. Drug dosage in the elderly. Is it rational? *Drugs Aging* 1998; 13 (5): 357-79.