

Farmakokinetyka leków w wieku podeszłym

Anna Jabłecka, Katarzyna Korzeniowska, Iwona Smolarek

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

SŁOWA KLUCZOWE

farmakokinetyka, leki, pacjenci w podeszłym wieku

STRESZCZENIE

Stosowanie farmakoterapii u osób w podeszłym wieku wymaga ostrożności ze względu na zwiększenie się z wiekiem „wrażliwości” na leki oraz ryzyka wystąpienia groźnych działań niepożądanych. Proces starzenia prowadzi bowiem do zmian farmakokinetyki leków. Zmiany te dotyczą praktycznie wszystkich faz farmakokinetycznych. Najistotniejsze z punktu widzenia praktyki klinicznej odrębności obejmują procesy dystrybucji oraz – przede wszystkim – eliminacji leków.

Stosowanie leków u osób w podeszłym wieku wymaga szczególnej ostrożności. Wynika to przede wszystkim z odrębności fizjologicznych i biochemicznych w procesie starzenia, co skutkuje zmianami farmakokinetyki leków i ostatecznego efektu ich działania. Odrębne zagadnienie stanowi współistnienie u osób z tej grupy wiekowej wielu chorób i związana z tym liczba równocześnie przyjmowanych leków. Sprzyja to występowaniu interakcji, często niekorzystnych lub groźnych dla zdrowia, a nawet życia chorych. W geriatricznym wykładniczym zależności między liczbą przyjmowanych przez chorego leków a częstością występowania działań niepożądanych. W przypadku 2 leków częstość ta wynosi 6%, natomiast przy 8 zwiększa się ponad 10-krotnie. Dlatego każdy nowy objaw u chorego w podeszłym wieku może być wynikiem zastosowanej farmakoterapii i to niezależnie od tego, czy chory stosuje 1 lek (zmiany farmakokinetyki), czy farmakoterapię wielolekową.^{1,2}

Proces starzenia – naturalny proces związany z życiem człowieka – nie jest procesem patologicznym, toruje natomiast drogę różnym chorobom i nieprawidłowościom. Dodatkowo zmiany czynnościowe i anatomiczne zachodzące w organizmie ludzi starszych mogą być przyczyną zmian farmakokinetyki i farmakodynamiki leków, a w konsekwencji ich ostatecznego działania.

Farmakokinetyka polega na matematycznym ujęciu losów leku w organizmie z uwzględnieniem zmian stężenia leku we krwi oraz innych płynach i tkankach organizmu, uzależnionych od procesów wchłaniania, dystrybucji, transformacji bio-

logicznej i wydalania z organizmu. Proces starzenia się może wpływać na przebieg wszystkich kolejnych losów leków w organizmie.^{3,4}

Zmiany fizjologiczne związane ze starzeniem dotyczące wchłaniania leków

Procesowi starzenia towarzyszą liczne zmiany anatomiczne i czynnościowe, które mogą wpływać na absorpcję wielu środków leczniczych podawanych doustnie. Do najważniejszych zmian zalicza się:

- 1 alkalizację soku żołądkowego
- 2 zmniejszenie sekrecji kwasu solnego
- 3 zmniejszenie produkcji trypsyny
- 4 zmniejszenie przepływu krwi przez przewód pokarmowy
- 5 opóźnione opróżnianie żołądka
- 6 zmniejszenie powierzchni wchłaniania
- 7 zgrubienie błony mięśniowej jelita grubego.

Badania kinetyczne wskazują, że powyższe zmiany zachodzące w przewodzie pokarmowym nie mają istotnego wpływu na bierne wchłanianie leków. Podawanie leków absorbujących za pomocą transportu biernego nie ma zatem groźnych następstw terapeutycznych. Wymienione zmiany zmniejszają natomiast inny mechanizm wchłaniania – absorpcję czynną. Dlatego u osób w podeszłym wieku obserwuje się upośledzone wchłanianie leków adsorbujących za pomocą tego transportu, np. galaktozy, witaminy B₁, witaminy B₆, jonów wapnia i preparatów żelaza.

Mimo zmian strukturalnych i czynnościowych stopień oraz szybkość wchłaniania większości leków podawanych doustnie zmniejszają się u osób w podeszłym wieku jedynie nieznacznie.

Adres do korespondencji:

dr hab. med., mgr farm.
Anna Jabłecka, Zakład Farmakologii
Klinicznej, Katedra Kardiologii,
Uniwersytet Medyczny,
im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań,
tel./fax: 061-853-31-61,
e-mail: ajablecka@ump.edu.pl
Pol Arch Med. Wewn. 2008; 118
(Suppl): 43-46
Copyright by Medycyna Praktyczna,
Kraków 2008

Powszechnie stosowanymi przez osoby starsze postaciami farmaceutycznymi są preparaty do aplikowania na skórę. Zmiany morfologiczne i biochemiczne zachodzące w skórze oraz gorszy przepływ krwi przez tkanki mogą upośledzać wchłanianie leków, zwłaszcza hydrofilnych, przez skórę. Problem ten dotyczy również leków wchłanianych z tkanki podskórnej i mięśniowej. Dlatego w tej grupie wiekowej należy unikać iniekcji domięśniowych z powodu ryzyka powstawania jałowych nacieków związanych z gorszym wchłanianiem leków.^{5,6}

Zmiany fizjologiczne związane ze starzeniem dotyczące dystrybucji leków Zmieniona absorpcja leków (w stosunku do młodszych osób) determinuje zmiany rozmieszczenia wchłoniętej substancji leczniczej i jest dodatkowo różnicowana w organizmie chorych w wieku podeszłym przez:

- 1 zmniejszenie ogólnej masy tkanek tych chorych
- 2 zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej
- 3 zaniki tkanki mięśniowej
- 4 fizjologiczną utratę wody
- 5 zmniejszenie liczby erytrocytów
- 6 zmniejszenie pojemności minutowej serca
- 7 zmniejszenie przepływu krwi przez tkanki i narządy mięsiste (wątroba, nerki)
- 8 zmiany frakcji białek łączących leki (tj. głównie zmniejszenie stężenia frakcji albumin, zwiększenie stężenia kwaśnej α_1 -glikoproteiny).

Zmiany ilościowe towarzyszące procesowi starzenia się związane ze zwiększającą się wraz z wiekiem zawartością tkanki tłuszczowej powodują zwiększenie objętości dystrybucji leków lipofilnych, takich jak amiodaron, amitryptylina, barbiturany, diazepam, halopefrydol, lidokaina, tolbutamid i werapamil. Gromadzenie się tych leków w tkance tłuszczowej wydłuża biologiczny okres półtrwania i zwiększa ryzyko kumulacji, co skutkuje częstszym występowaniem objawów niepożądanych. Natomiast zmniejszenie objętości wody całkowitej oraz beztłuszczowej masy ciała, w tym masy mięśniowej, zmniejsza objętość dystrybucji przede wszystkim leków hydrofilnych. Następstwem tych zmian jest zwiększenie stężenia tych leków we krwi i ryzyko wystąpienia toksyczności. Problem ten dotyczy zwłaszcza stosowania antybiotyków (przede wszystkim aminoglikozydów), a także acebutololu, atenololu, propranololu, sotalolu, cymetydyny, teofiliny, digoksyny, morfiny i soli litu.

Zmieniony proces dystrybucji leków u osób w wieku podeszłym może być również konsekwencją zmieniających się wraz z wiekiem ilości poszczególnych frakcji białek, z którymi leki się łączą. Zmniejszenie stężenia frakcji albumin, z którymi wiążą się przede wszystkim leki o charakterze kwaśnym (tj. niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy, fenytoina, furosemid, warfaryna, pochodne sulfonylomocznika), jest przyczyną zwiększenia wolnej, czynnej farmakologicznie frakcji leku. Zwiększenie stężenia w surowicy wymienionych leków może nasilać ich działanie oraz

być powodem zwiększenia toksyczności i pojawienia się objawów niepożądanych. Należy pamiętać, że w wieku podeszłym hipalbuminemia często towarzyszy chorobom współistniejącym (niewydolności wątroby, niewydolności nerek, niewydolności serca, niektórym nowotworom), co dodatkowo sprzyja wystąpieniu toksyczności.

Natomiast leki o charakterze zasadowym (takie jak amitryptylina, imipramina, chinidyna, chlorpromazyna, propranolol) wiążą się głównie z kwaśną α_1 -glikoproteina. Należy pamiętać, że stężenie tego białka zwiększa się wraz z wiekiem oraz towarzyszącą mu chorobowością. Dlatego w celu zapobiegania groźnym następstwom terapeutycznym podczas stosowania leków wiążących się w znacznym stopniu z kwaśną α_1 -glikoproteina należy monitorować stężenie tego białka w surowicy i w zależności od niego modyfikować dawkowanie.^{4,6}

Zmiany fizjologiczne związane ze starzeniem dotyczące metabolizmu leków

Wraz z wiekiem zmiana ulega również biologiczna transformacja leków, czyli wszystkie przemiany biochemiczne leku zachodzące z reguły z udziałem różnych układów enzymatycznych w wątrobie, przewodzie pokarmowym, płucach, nerkach oraz w obrębie skóry i innych tkanek. Zmieniony metabolizm wątrobowy jest wynikiem:

- 1 zmniejszenia masy wątroby
- 2 zmniejszenia przepływu wątrobowego
- 3 zmniejszenia aktywności enzymów mikrosomalnych biorących udział w procesach przede wszystkim I fazy, tj. utleniania, redukcji i hydrolizy.

Najwięcej zmian dotyczy enzymów warunkujących proces utleniania leków. Upośledzenie to powoduje zmniejszenie klirensu wątrobowego i wydłużenie biologicznego okresu półtrwania takich leków, jak barbiturany, pochodne benzodiazepiny, fenylobutazon, paracetamol i teofilina.

Natomiast procesy metaboliczne II fazy (reakcje sprzęgania, acetylacja) u osób w wieku podeszłym nie ulegają istotnym zmianom.^{6,7}

Zmiany fizjologiczne związane ze starzeniem dotyczące wydalania leków

Większość leków bądź ich metabolitów wydalana jest przez nerki. Nerki, podobnie jak inne narządy, ulegają w procesie starzenia fizjologicznym i anatomicznym zmianom, do których należą przede wszystkim:

- 1 zmniejszenie o 20% masy nerek
- 2 zmniejszenie liczby kłębuszków nerkowych o 30%
- 3 zmniejszenie liczby nefronów o 35%
- 4 zmniejszenie perfuzji nerek jako następstwo miażdżycowego zwężenia światła naczyń
- 5 upośledzenie filtracji kłębuszkowej o około 30% wydalania kanalikowego, wchłaniania zwrotnego w następstwie zmian zwyrodnieniowych w miąższu nerkowym.

Na skutek upośledzonej (niekiedy nawet o 50%) czynności nerek zmniejsza się klirens nerkowy wielu leków wydalanych tą drogą, np. antybiotyków aminoglikozydowych, penicylin, leków

moczopędnych (furosemid, amiloryd, hydrochlorotiazyd, triamteren) i pochodnych sulfonilomocznika, enalaprylu, kaptoprylu, lizynoprylu i digoksyny.^{5,6}

Zmiany farmakokinetyki leków przyjmowanych przez osoby w wieku podeszłym dotyczą praktycznie wszystkich faz farmakokinetycznych. Najistotniejsze z punktu widzenia praktyki klinicznej odrębności obejmują procesy dystrybucji, a przede wszystkim eliminacji leków. Dane te stanowią podstawę do formułowania orientacyjnej wskazówki terapeutycznej, według której u chorych w wieku:

1 65–75 lat – należy zmniejszyć dawki leków o 10%

2 75–85 lat – należy zmniejszyć dawki leków o 20%

3 >85 lat – należy zmniejszyć dawki leków o 30%.

U chorych w wieku podeszłym farmakoterapia przynosi wymierne korzyści tylko wówczas, gdy uwzględnia się obowiązujące wytyczne oraz zasady farmakokinetyki i farmakodynamiki leków. Zasadą jest stosowanie jak najmniejszej liczby leków, wybór prostego schematu dawkowania, stosowanie leków ogólnie znanych w najmniejszych skutecznych dawkach, unikanie polipragmazji oraz monitorowanie leków o wąskim współczynniku terapeutycznym.^{6,8,9}

PIŚMIENNICTWO

- 1 Grodzicki T, Kocemba J, Skalska A. Geriatria z elementami gerontologii ogólnej. Gdańsk, Via Medica, 2006: 1-5.
- 2 Pędich W, Szreniawski Z. Farmakoterapia geriatryczna. Warszawa, PZWL, 1998: 8-15.
- 3 Gajewska-Meszeros S, Meszeros J. Farmakoterapia w wieku podeszłym. Niedocenione zagrożenia. *Terapia i Leki*. 1995; 23: 185-194.
- 4 Drzewoski J, Bodalska-Lipińska J. Różnice farmakoterapii niemowląt i ludzi w wieku podeszłym. In: Wybrane zagadnienia z farmakologii klinicznej i farmakoterapii. Łódź, Fundacja Akademii Służby Zdrowia, 1994: 39-49.
- 5 Herman ZS. Farmakologia a procesy starzenia się organizmu. In: Kostowski W, Herman ZS (red.). Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Warszawa, PZWL, 2003: 697-709.
- 6 Orzechowska-Juzwenko K. Farmakoterapia u osób w starszym wieku. In: Orzechowska-Juzwenko K (red.). Podstawy farmakologii klinicznej. Wrocław, Volumed, 1997: 139-147.
- 7 Herman ZS. Farmakologia kliniczna niektórych grup wiekowych. In: Chodera A, Herman ZS (red.). Farmakologia kliniczna. Warszawa, PZWL, 1997: 89-100.
- 8 Galus K. Geriatria. Wybrane zagadnienia. Wrocław, Elsevier Urban & Partner, 2007.
- 9 Rosławski A. Wybrane zagadnienia z geriatrii. AWF Wrocław, Wrocław 2001.

REVIEW ARTICLE

The pharmacokinetic of drugs in elderly patients

Anna Jabłecka, Katarzyna Korzeniowska, Iwona Smolarek

Department of Clinical Pharmacology, Department of Cardiology, Medical University, Poznań, Poland

KEY WORDS

drugs, elderly patients, pharmacokinetic

ABSTRACT

The use of pharmacotherapy in the elderly requires caution because of increasing with age drug sensitivity and risk of dangerous adverse effects. The process of ageing induce alteration in pharmacokinetics of drugs. Modifications affect practically each pharmacokinetic phase. Processes of distribution and, first of all, drug elimination are the most essential for clinical practice.

Correspondence to:

Assoc. Prof. Anna Jabłecka, MD,
PhD, Pharm, Zakład Farmakologii
Klinicznej, Katedra Kardiologii,
Uniwersytet Medyczny,
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, Poland,
phone/fax: +48-61-853-31-61,
e-mail: ajablecka@ump.edu.pl
Pol Arch Med. Wewn. 2008; 118
(Suppl): 43-46
Copyright by Medycyna Praktyczna,
Kraków 2008